Prix Laroze 1913 (3)

JOSEPH LEFEBVRE

Docteur en Pharmacie de l'Université de Paris
Pharmacien de 1re classe de l'École supre de Pharmacie de Paris
Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

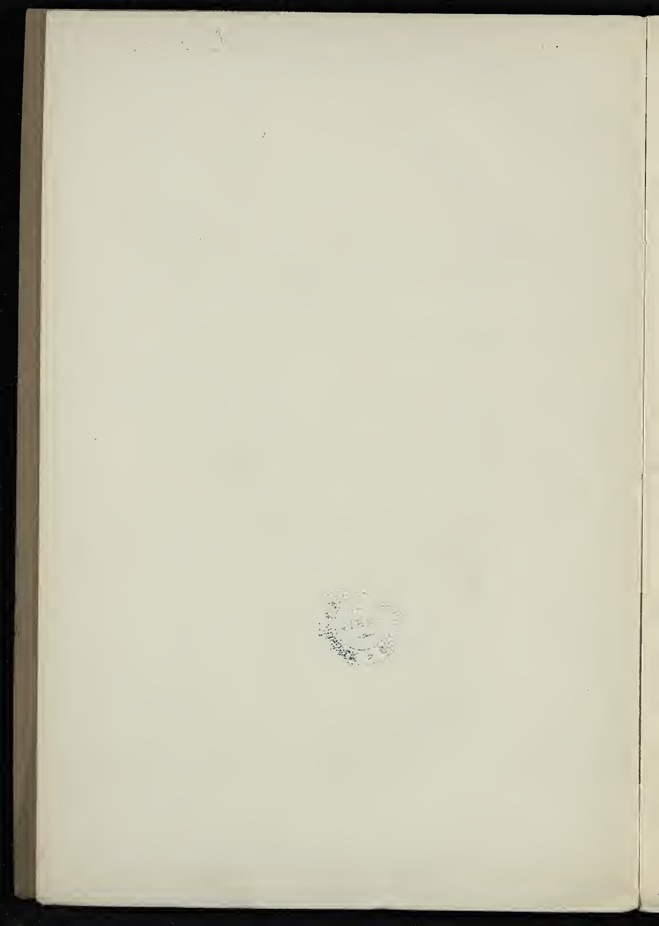
ÉTUDE HISTORIQUE ET CRITIQUE

des principaux réactifs généraux
et de
quelques réactions particulières
d'ALCALOÏDES



IMPRIMERIE A. DAVY
52, RUE MADAME





Prix Laroze 1913 (3)

JOSEPH LEFEBVRE

Docteur en Pharmacie de l'Université de Paris

Pharmacien de 1re classe de l'Ecole supre de Pharmacie de Paris

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

ÉTUDE HISTORIQUE ET CRITIQUE

des principaux réactifs généraux

et de

quelques réactions particulières

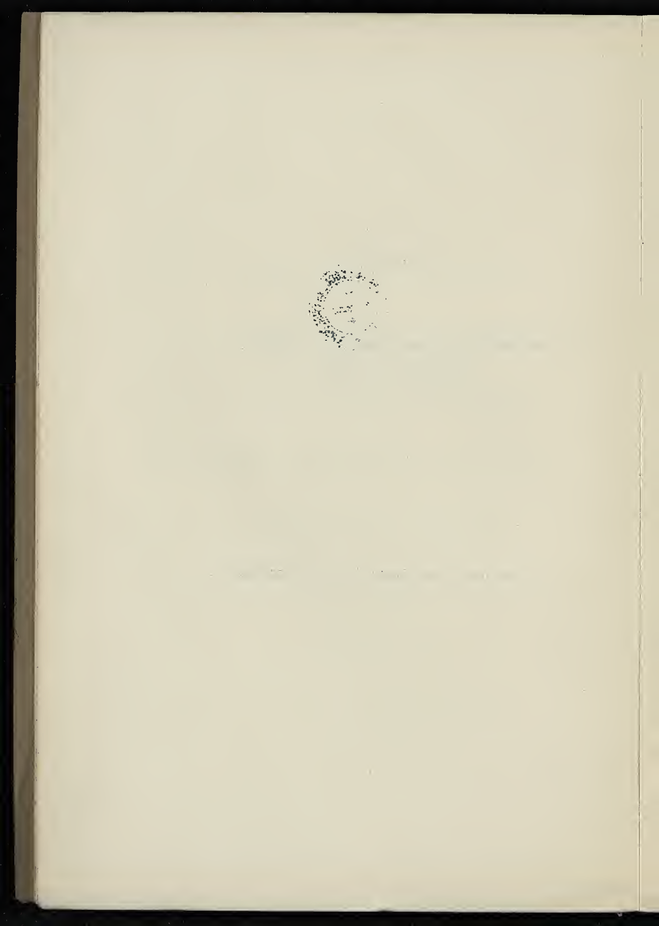
d'ALCALOÏDES



IMPRIMERIE A. DAVY

52, RUE MADAME

1912



INTRODUCTION

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE
PARIS

La recherche des alcaloïdes, ainsi que leur caractérisation, constituent des problèmes importants, aussi bien au point de vue toxicologique, qu'aux points de vue pharmaceutique et chimique. Il suffit d'ailleurs, de considérer le grand nombre de travaux entrepris dans ce but et celui des ouvrages publiés sur cette question, pour se rendre compte de son étendue et de son évidente utilité.

Lorsque l'on veut, ou préparer un réactif ou effectuer quelque réaction particulière d'alcaloïdes, on est parfois étonné de se trouver, suivant les ouvrages que l'on consulte, en présence de nombreuses formules ou de modes opératoires variés. Les résultats que l'on obtient sont souvent très différents de ceux que les auteurs ont annoncés.

Aussi, était-il intéressant, d'essayer comparativement les diverses formules ou techniques proposées et d'établir, dans chacun des cas, les conditions les plus favorables pour la netteté et la sensibilité des observations.

Dans une première partie, j'ai étudié les principaux réactifs généraux d'alcaloïdes au point de vue histo-

rique et critique. J'ai indiqué les modes de préparation qui m'ont donné les meilleurs résultats, et déterminé les conditions de leur emploi, ainsi que leur sensibilité. J'ai limité cette étude à quelques alcaloïdes, généralement rapprochés dans les classifications au point de vue de leur constitution : Conine, Nicotine, Pilocarpine, Spartéine, Atropine et Cocaïne.

Dans la deuxième partie j'ai fait l'étude historique et critique des réactions particulières de ces alcaloïdes.

Enfin, dans une troisième partie, j'ai réuni des documents recueillis au cours de mes recherches bibliographiques, qui ont trait à la préparation et l'emploi d'un certain nombre de réactifs ou de réactions de moindre importance. Pour plus de facilité, je les ai classés en Réactifs de précipitation et Réactifs de coloration.

Ce travail a été fait au Laboratoire de Toxicologie de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris, sous la direction de M. le Professeur Lebeau, qui a bien voulu m'indiquer ce sujet. Je suis particulièrement heureux, de pouvoir remercier ce maître bienveillant des conseils et des encouragements qu'il m'a prodigués au cours de mes recherches. Je le prie d'agréer ici l'hommage de ma vive reconnaissance et de mon sincère attachement.

Enfin, j'adresse à M. le professeur Grimbert, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, l'hommage de ma profonde gratitude.

PREMIERE PARTIE

Etude historique et critique
des principaux réactifs généraux d'Alcaloïdes

(Réactifs de Bouchardat, Mayer-Valser, Dragendorff, Marmé, de Vry-Sonnenschein, Scheibler, et réactif Silico-tungstique).

I. — Réactif de Bouchardat.

De tous les réactifs employés pour déceler les alcaloïdes, le réactif de Bouchardat est l'un des plus importants. Connu depuis fort longtemps, il joint à l'avantage d'une préparation facile, celui d'être très maniable et de précipiter les alcaloïdes en solutions même très étendues. Cette grande sensibilité, le rend particulièrement précieux en analyse toxicologique.

Jusqu'ici, l'historique de ce réactif a été fait d'une façon incomplète. M. Tanret (1), indique qu'en 1832, la solution d'iode-iodurée a été recommandée, par A. Bouchardat, pour la recherche du sulfate de quinine et autres alcalis végétaux dans l'urine. Plus récemment dans une thèse soutenue à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris: « Contribution à l'étude des periodures des bases organiques » Linarix (2), signale les premières remarques faites par Pelletier et Caventou (3), concernant l'action de l'iode sur la strychnine ; il note aussi la pro-

(1) Tanret. *Journ. Pharm. et Chim.*, 5e sér., t.XXVIII , p. 437. 1893.

(2) Linarix. *Thèse doct. Université*, p. 6. Paris, 1909.

(3) Pelletier et Caventou. *Annal. de Chimie et Physique*, 2e sér., t. X, p. 142. 1819.

position que fit Donné de l'emploi de l'iode, comme contre-poison des alcaloïdes à l'état de teinture d'iode, ou mieux d'eau salée iodée.

En effet, dès 1829, dans un mémoire : « Recherche sur les moyens de neutralisation des alcalis végétaux dans l'économie », Donné (4) consigne ses remarques sur la combinaison de l'iode et des alcaloïdes.

En 1830 (5), il présente au concours de la Société de Pharmacie, un nouveau mémoire intitulé : « Moyen de reconnaître les alcalis végétaux dans un cas de médecine légale. »

Dans cette étude (qui d'ailleurs eut le prix), Donné indique comme moyen de faire agir l'iode : de soumettre les alcaloïdes à ses vapeurs, ou d'ajouter à leurs solutions de la teinture d'iode.

L'idée était excellente, mais les procédés employés par Donné présentaient de graves inconvénients, l'un par la difficulté de son application, l'autre par son manque de précision .

L'exposition des alcaloïdes à la vapeur d'iode, à la température ordinaire, était longue et malaisée ; en outre que penser de leur différenciation par la couleur que prenait leur masse ?

Quant à leur précipitation par la teinture d'iode, on a remarqué depuis que la présence d'alcool n'était pas sans influence sur les résultats, surtout en ce qui concerne la sensibilité du réactif.

Les travaux de Donné apportaient néanmoins, à la

(4) Donné. *Annales d'Hygiène publ. et de Méd. lég.*, 1re sér., t. II, p. 202, 204. 1829.

(5) Donné. *Annales d'Hygiène publ. et de Méd. lég.*, 1re sér., t. III, p. 430, 457. 1830.

toxicologie un utile concours, en même temps qu'ils fournissaient un précieux contre-poison (6).

(6) A ce propos, je citerai quelques uotes, empruntées à plusieurs journaux scientifiques de l'époque: En 1829, un arrêté du Préfet de police ordonnait d'empoisonner les chiens errants avec des boulettes. Le 30 mai, à la séance de l'Académie Royale de médecine, Guibourg attira l'attention de la section de Pharmacie sur la composition de ces boulettes. Elles étaient faites avec de la noix vomique. Un chien qui en avait absorbé éprouvait de violentes convulsions tétaniques. Guibourt lui fit avaler de force de la poudre de noix de galle, aussitôt les convulsions tétaniques cessèrent, mais l'animal auquel on donna de l'ipéca ne put vomir. Ou lui fit boire du lait et on le purgea à la Manne. L'animal rendit beaucoup de matières uoirâtres et fut guéri. Caventou répondit que l'infusiou de noix de galle est très efficace, parce qu'elle se combine aux alcalis végétaux et qu'elle neutralise l'émétine comme il venait d'en faire l'expérience, Virez fit remarquer qu'elle combattait aussi les effets de l'opium et Orfila, venait de la conseiller comme contre-poison des sels de morphine (*Journ. d. Pharm.*, t. XV, p. 360. 1829).

Quelques mois après Donné recommandait l'eau salée iodée, qui forme avec les alcalis végétaux des solutions insolubles dans les acides étendus, ce qui, prétend-il, n'a pas lieu avec le tanuiu employé jusqu'ici. Il établit de la façon suivante l'action de l'iode: Roulin, dit-il, peu après ma communication à l'Académie, a prétendu que le chlorure de sodium était employé chez plusieurs peuples de l'Amérique, pour prévenir les effets de certains poisons analogues aux alcaloïdes introduits dans une blessure, par une flèche. A un lapin qui avait pris de la brucine, puis de l'eau salée iodée et n'était pas mort j'ai donué un demi-grain de brucine dissous dans l'eau salée sans iode; il succomba en moins de cinq minutes. Il me paraît donc impossible, ajoute-t-il, de nier l'action de l'iode sur les alcalis végétaux (*Ann. d'Hygiène publ. et Méd. lég.*, t. III, p. 457, 1830).

Plus tard, Bouchardat rapporte, que l'expérience sur des chiens lui a démontré que ces composés quoique insolubles dans l'eau et même dans les acides dilués peuvent déterminer la mort, mais d'une manière moins rapide et à dose beaucoup plus élevée que les alcalis végétaux et leurs sels. En cas d'empoisounement, il recommande de prescrire une solution ainsi composée: Iode 0 gr. 20, Iodure de K 2 gr., Eau 1/2 litre à administrer par verrées. (*Annuaire de Thérapeutique*, t. II, p. 178, 1842).

C'est à Bouchardat que revient le mérite d'avoir su donner à cette idée la forme pratique qui s'est transmise jusqu'à nous. Dans une communication, parue dans le recueil de l'Institut (7), il s'exprime ainsi : « Comme l'a déjà dit Donné, la solution convenablement étendue d'iodure de potassium ioduré est le meilleur contre poison des alcaloïdes végétaux. » C'est alors, qu'il donne à ce réactif sa formule définitive.

Le 14 octobre 1839, il fait une communication à l'Académie Royale des Sciences de Paris, où il insiste encore sur la valeur de ce réactif : « La solution d'iodure de potassium iodé est le meilleur réactif pour isoler les alcalis végétaux, car il les précipite complètement de leurs solutions acides (8). »

A cette époque il prépare plusieurs « iodures d'iodhydrates d'alcaloïdes. »

En 1842, il rédige un mémoire sur ces corps et sur leur mode de préparation (9). Par la suite, il continue ses recherches et essaie, avec succès d'ailleurs, de découvrir le sulfate de quinine éliminé par l'urine.

Il déclare employer habituellement comme réactif, la solution d'iode connue sous le nom de solution iodurée rubéfiante. Il la prépare de la façon suivante :

« On triture dans un mortier 1 gr. d'iode et 2 gr. d'iodure de potassium on dissout le mélange dans 2 parties d'eau (10). »

Nulle part on ne trouve cette formule, les auteurs qui ont repris ce sujet l'ont modifiée à leur gré et les diffé-

(7) Bouchardat. *L'Institut*, t. VII, p. 357. 1839.

(8) Bouchardat. *Compt. rendus Acad. des Sciences*, t. IX, p. 475. 1839.

(9) Bouchardat. *Annuaire de Thérapeutique*, t. II, p. 131. 1842.

(10) Bouchardat. *Annuaire de Thérapeutique*, t. V, p. 176. 1845.

rents recueils, qui se sont chargés de nous la transmettre, ne nous en donnent que des modifications diverses. On ne peut d'ailleurs s'étonner de ce fait, puisque Bouchardat lui-même dans son formulaire de 1851 (11), indique comme formule :

Iode	10 gr.
Iodure de potassium..	20 gr.
Eau	500 gr.

Plus tard encore dans l'édition de 1894 (12) de ce même formulaire les proportions suivantes sont recommandées :

Iode	1 partie
Iodure de potassium	1 partie
Eau	50 parties

Wagner (13), sous le nom duquel, ce réactif est aussi connu à l'étranger le fait préparer de la façon suivante : On dissout, 12 gr. 70 d'iode dans un litre d'eau en ajoutant la quantité nécessaire d'iodure de potassium. Il fait remarquer que cette solution peut aussi servir au dosage des alcaloïdes. Pour la recherche de lr quinine dans l'urine, J. Binz (14) se sert d'une solution contenant un excès d'iode non dissous, qu'il obtient avec :

Iode	2 parties
Iodure de potassiu.m	1 partie
Eau	40 parties

(11) A. Bouchardat. *Formulaire Magistral*, 5e édit., p. 372. 1851.
(12) A et G. Bouchardat. *Formulaire Masgistral*, Nouvelle édit., p. 45. 1894.
(13) Wagnrer. *Dinglers's Journal*, t. CLXI, p. 40, 1861.
(14) Binz. *Neues Repert. d. Pharm.*, t. XIX, p. 363. 1870.

Il recommande de pas pulvériser l'iode, qui lors de l'emploi du réactif, pourrait, restant en suspension dans l'urine, faire croire à un précipité.

De Vry (1), donne comme réactif de la quinine une solution composée de :

Iode	1 partie
Iodure de potassium........	2 parties
Eau distillée	100 parties

Soubeiran et Regnault (16) dans leur traité de Pharmacie, sous le nom de réactif de Bouchardat et Wagner, donnent la formule suivante :

Iode	1 gr. 27
Iodure de potassium	5 gr.
Eau distillée	100 gr.

Plus tard, Kippenberger (17), emploie, pour le dosage des alcaloïdes, une solution n/20 d'iode dans l'iodure de potassium.

Chapuis (18), dans sa toxicologie, préconise la formule de Wagner avec 16 à 18 gr. d'iodure de potassium.

Pour Castoldi (19), c'est une solution de :

Iode	2gr.
Iodure de potassium	4 gr.
Eau distillée	100 gr.

(15) De Vry. *The Pharmaceutical Journal and Trans.*, 3e sér., t. VI p. 461. 1875.

(16) Soubeiran et Regnault. *Traité de Pharmacie*, 9e édit., t. II, p. 6. 1887.

(17) Kippenberger. *Zeitschr. f. analyt. chemie*, t. XXXIV, page 318. 1894, et t. XXXV, p. 10. 1895.

(18) Chapuis. *Précis de toxicologie*, 3e édit., p. 567. 1897.

(19) Castoldi. *Reattivi e Reazioni*, p. 35. 1901.

Ed. Springer (20) prépare ce réactif avec :

Iode	5 gr.
Iodure de potassium	10 gr.
Eau	100 gr.

Chibret et Izarn (21), en ont modifié les proportions de la façon suivante :

Iode	47 gr.
Iodure de potassium	58 gr. 50
Eau distillée	60 gr.

Kobert (22), donne la même formule que Bouchardat (11), dans son formulaire de 1851, Liévin et Pouchet (23), la même que Springer. Rodionow (24), à propos de la séparation de la codéine et de la dionine donne pour le réactif de Wagner la même formule que Chapuis.

Denigès (2), indique les proportions suivantes :

Iode	2 gr.
Iodure de potassium	2 gr.
Eau	100 gr.

il préconise aussi, l'emploi de la solution d'iode n/10.

(20) Springer. *Apoteker Zeitung*, t. XVII, p. 185. 1902.

(21) Chibret et Izarn. *Comptes rendus Acad. d. Sc.*, t. CII, page 1172. 1886 et t. CXXVIII, p. 431. 1899.

(22) Kobert. *Lehrbuch der Intoxicationen*, t. I, p. 136, Stuttgard, 1902.

(23) Liévin et Pouchet. *Traité de toxicologie*, p. 1065. Paris, 1903.

(24) Rodionow. *Farmazeft*, t. XIII, p. 102, 1905, d'après *Chemiker Zeitung Repertorium*, t. XX, p. 187. 1905.

(25) Denigès. *Précis de Chimie Analytique*, 3e édit., p. 59. 1907.

(26) *Codex medicamentarius gallicus*, p. 851, 1908.

Enfin le Codex (26) de 1908, fait préparer la solution iodo-iodurée de la façon suivante :

« Dans un flacon taré, bouché à l'émeri, introduisez 4 gr. d'iode, 2 gr. d'iodure de potassium et environ 10 gr. d'eau distillée. Laissez la dissolution s'opérer, puis complétez avec de l'eau distillée le poids de 100 grammes. »

Les nombreuses formules, qui ont été proposées pour le réactif de Bouchardat doivent sans aucun doute leur origine à la difficulté que leurs auteurs ont pu avoir pour trouver la formule originale.

Cette difficulté dut encore assurément être augmentée par les modifications qui furent apportées dans les quantités des composants d'abord par A. Bouchardat dans son formulaire (11), puis par A et G. Bouchardat dans l'édition de 1894 (12), du même formulaire.

Bien que je n'ai pu trouver nulle part la cause de ces changements, nous verrons au cours de cette étude, ce qui a pu les motiver et par la même, déterminer leur valeur respective.

On peut diviser les diverses formules proposées en deux groupes.

Les unes, plus spécialement destinées au dosage des alcaloïdes (Wagner, Kippenberger, Rodionow), sont des solutions n/10 ou n/20 normales d'iode dissous dans l'eau au moyen de l'iodure de potassium ; les autres, dont le but n'est que de mettre en évidence la présence des alcaloïdes, sont des associations en poids variables d'iode et d'iodure de potassium. Toutes d'ailleurs sont aptes à la recherche des alcaloïdes et ne diffèrent que par leur sensibilité.

On doit cependant signaler la modification due à Chibret et Izarn (21), en raison même de l'application particulière à laquelle ils l'ont destinée. Pour utiliser leur réactif, il faut agir sur une solution convenablement diluée et acidifiée de la substance à examiner, et se placer dans des conditions d'éclairage favorable. Les trois conditions de dilution, d'acidification et d'éclairage étant indispensables. Leur méthode (27), consiste à déterminer le coefficient de dilution favorable au développement d'une légère opalescence, qui ne se perçoit que dans le faisceau lumineux émergeant d'une lanterne.

Les recherches particulières, que j'ai effectuées sur les solutions d'alcaloïdes, avec les diverses formules m'ont démontré que dans une certaine limite, il n'y avait pas lieu de s'inquiéter de la dilution plus ou moins grande des réactifs. On peut admettre comme règle générale, que moins le réactif est riche en iode plus il en faut pour produire un précipité. Il en est tout autrement, si l'on veut déterminer la sensibilité du réactif vis-à-vis des alcaloïdes, ou l'employer à la recherche de quantités très minimes. Il est nécessaire pour arriver à de bons résultats d'avoir une formule bien établie.

La présence de l'iodure de potassium en excès peut être un des plus gros écueils. Si en effet ce corps est nécessaire à assurer la dissolution de l'iode et à favoriser la stabilité du réactif, il ne faut pas oublier, qu'il peut dissoudre les précipités formés en totalité ou en partie et par la même, diminuer considérablement la sensibilité du réactif. C'est en s'inspirant de ce fait que

(27) Chibret et Izarn. *Bulletin d. Sciences Pharmacologiques*, t. VII, p. 276, 327. 1905.

J. Binz (14), avait proposé sa modification et que Ogier déclare qu'on obtiendra les meilleurs résultats en saturant d'iode une solution d'iodure de potassium. C'est sans doute aussi pour le même motif, que la Commission du Codex de 1908 a voulu nous donner une formule de ce réactif, dont la richesse en iode, fut la plus grande possible par rapport à la quantité d'iodure de potassium employée. Malheureusement, telle quelle nous est présentée, cette formule est irréalisable. Elle a déjà été critiquée par Marius Ribon (28), qui a déterminé la quantité d'iode dissous.

J'ai répété l'expérience de plusieurs façons au lieu de simples agitations à des intervalles plus ou moins rapprochés, j'ai soumis le réactif à une agitation constante au moyen d'un agitateur mécanique :

1° Les quantités d'iode et d'iodure de potassium indiquées au Codex, sont maintenues en contact pendant 24 heures avec 10 grammes d'eau ; au bout de ce laps de temps, on complète à 100 gr. avec de l'eau distillée comme il est indiqué et on dose l'iode dissous.

2° On opère de la même façon, mais en prolongeant l'agitation pendant 48 heures.

3° Les quantités d'iode et d'iodure de potassium sont mises en présence de la quantité totale d'eau exigée par la formule, et on soumet pendant 24 heures à une agitation constante.

Le dosage de l'iode a été effectué au moyen d'une solution d'acide arsénieux. Les résultats que j'ai obtenus sont peu différents de ceux de Marius Ribon. Il avait reconnu, que les 2 grammes d'iodure de potassium dis-

(28) Ribon. *Bull. des Sc. Pharmacologiques*, t. XVI p. 717. 1909.

solvent 1 gr. 6002 d'iode. Mes expériences m'ont donné respectivement pour la même quantité d'iodure de potassium :

1° Iode dissous .... 1 gr. 601
2° Iode dissous .... 1 gr. 611
3° Iode dissous .... 1 gr. 606

Il est donc manifeste, et mes conclusions seront identiques aux siennes, qu'il faudrait beaucoup plus d'iodure de potassium pour solubiliser la quantité d'iode inscrite au Codex.

Pour la recherche des alcaloïdes et leur précipitation, on n'a pas intérêt à avoir des solutions trop concentrées ou trop diluées de réactif.

Les solutions trop concentrées, quand on les emploie à la détermination de la sensibilité, ont le tort de masquer par leur coloration la netteté de la réaction, quand aux réactifs étendus, on est obligé d'en employer une quantité plus grande pour obtenir un précipité. Il est facile de comprendre que par ce fait on augmente le volume du liquide en expérience et que, comme tous les précipités sont légèrement solubles, même à froid, dans le milieu où ils prennent naissance, la sensibilité du réactif peut se trouver considérablement amoindrie. Ce n'est que dans quelques cas particuliers qu'on a intérêt à employer un réactif dilué. Il ne s'agit plus alors de s'assurer de la présence d'un alcaloïde, mais bien d'obtenir avec tel ou tel une réaction particulière. Dragendorff signale le cas où, en faisant agir le réactif très dilué sur l'alcaloïde solide, il se produit des réactions caractéristiques (sur la narcéine, coloration bleue).

Après avoir essayé les diverses formules préconisées, j'ai, pour tous ces motifs, donné la préférence à un

réactif préparé de la façon suivante, avec les proportions indiquées par Bouchardat : On met dans un flacon, 1 gr. d'iode et 1 gr. d'iodure de potassium, avec une très petite quantité d'eau. On laisse en contact pour faciliter la dissolution, et on ajoute ensuite de l'eau distillée de façon à obtenir 50 cm³ de réactif. On filtre.

Etabli dans ces conditions, le réactif donne d'excellents résultats et permet de mettre en évidence des quantités infimes d'alcaloïdes.

Certains auteurs, ont recommandé d'effectuer les recherches en milieu préalablement acidulé par l'acide sulfurique ; bien que cette circonstance, dans la plupart des cas soit favorable à la précipitation des alcaloïdes, il est difficile de la généraliser. En effet au cours de mes expériences, j'ai remarqué que le réactif était plus sensible avec certains alcaloïdes en milieu neutre. D'autre part en comparant son action sur des échantillons de provenances diverses d'un même alcaloïde, j'ai pu constater qu'il était plus sensible en solutions neutres pour les uns, en solutions acides pour les autres, ce qui tient sans doute à la nature des précipités formés.

Linarix (2), dans sa thèse sur les periodures des bases organiques a montré que les alcaloïdes donnaient avec le réactif de Bouchardat des iodures d'iodhydrate ; ces précipités sont ceux qui se forment, quand on verse la solution de réactif dans la solution d'alcaloïde primitivement acidulée.

Le résultat paraît différent si on agit sur des solutions neutres, le précipité est alors un iodure d'alcaloïde ou un mélange d'iodure et d'iodure d'iodhydrate, c'est donc à la différence de solubilité des précipités formés qu'il faudrait attribuer suivant les cas, la différence de sensibilité du réactif.

En dehors des alcaloïdes, ce réactif précipite encore un certain nombre de corps, comme l'a indiqué Tanret (29) savoir : les glucosides, les albumines, les peptones, la gélatine, la caséine, mais il faut remarquer que ces corps ne sont précipités qu'en milieu acide.

L'acidité du milieu en expérience facilite la formation de combinaisons déterminées, mais d'autre part, il ne faut pas oublier qu'elle peut être une cause d'erreur dans la recherche des alcaloïdes. Quant à l'influence de l'acide employé, elle paraît de peu d'importance en ce qui concerne les acides minéraux. Cependant, bien que les précipités soient aussi insolubles à froid dans l'acide chlorhydrique étendu, l'expérience montre qu'on a de meilleurs résultats avec l'acide sulfurique.

Certains corps comme l'éther, l'alcool, l'acide acétique peuvent entraver la précipitation de l'alcaloïde en dissolvant les précipités formés, aussi doit-on soigneusement éviter leur présence.

Les précipités obtenus sont généralement amorphes ; solubles dans un excès de réactif, ils se dissolvent par la chaleur dans le milieu ou ils ont pris naissance et se déposent à nouveau par refroidissement. Dans ce dernier cas, ils peuvent alors prendre l'état cristallin, ce que l'on peut provoquer plus facilement encore en les dissolvant dans l'alcool bouillant.

La coloration des précipités, ordinairement brunâtre, varie d'intensité avec les alcaloïdes, mais on ne peut l'utiliser, ni pour les classer, ni pour les distinguer les uns des autres, sans s'exposer à de graves erreurs.

La sensibilité du réactif, vis-à-vis des alcaloïdes, est

(29) Tanret. *Journal Pharmacie et Chimie*, 5e sér., t. XXVIII, p. 433, 490, 1893.

très grande et permet de les déceler à des dilutions relativement considérables. Pour mes déterminations, j'ai opéré suivant les alcaloïdes, tantôt en milieu neutre, tantôt en milieu acide. La réaction des solutions n'a ici aucune importance puisque les expériences ont porté sur des alcaloïdes purs, exempts de matières qui pourraient être une cause d'erreur. A 1 cm^3 de liqueur alcaloïdique, dans un tube à essai d'étroit diamètre, j'ajoute mon réactif, la dilution des liqueurs est poussée jusqu'à ce que l'on n'obtienne plus qu'un louche immédiatement visible.

Dans ces conditions, l'on peut encore déceler la conine de ses solutions à 1/20.000 en milieu neutre. La nicotine et la pilocarpine en solution acide (SO^4H^2, I à II gouttes), donnent encore un léger louche respectivement à 1/450.000 et 1/50.000. La spartéine en milieu sulfurique donne un précipité net à 1/200.000; jusqu'à 1/600.000 on observe un louche. Le réactif versé dans des solutions à 1/700.000, détermine encore un très faible louche visible seulement après quelques instants. Dans les mêmes conditions d'acidité, les solutions d'atropine troublent immédiatement à 1/100.000 et après un moment à 1/115.000, on obtient une réaction identique avec des solutions contenant seulement 1/360.000 de cocaïne.

Dans les periodures, la base reste intacte et on peut l'extraire de ces corps à l'état pur. Wagner avait déjà recommandé l'emploi de ce réactif pour isoler les alcaloïdes, Dragendorff (30), semble sceptique sur l'efficacité de cette méthode et émet l'opinion que l'iode mis en liberté par des réactions secondaires, peut décomposer

(30) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e édit., p. 181, Paris, 1886.

le alcaloïdes eux-mêmes. Linarix (2), qui a constaté à son tour que l'on pouvait facilement régénérer la base, donne le mode opératoire suivant :

« On dissout le periodure dans l'alcool, on décolore par l'acide sulfureux, on ajoute de l'eau et on évapore pour chasser l'alcool ; on traite par du carbonate de soude ; la base devient libre. »

Nous avons parlé au commencement des réactifs destinés à doser les alcaloïdes à l'état de periodure. Gromberg (31), a donné un procédé de dosage de la caféine au moyen du réactif iodo-ioduré, sa méthode a été appliquée par Prescott et Gordin (32), qui semblent avoir obtenus de bons résultats avec un certain nombre d'alcaloïdes.

(31) Gromberg. *Journal Amer. Chem. Societ.*, t. XVIII p. 339. 1896.

(32) Prescott et Gordin. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. XX, page 724, 1898.

II. — Réactif de Mayer-Valser.

Sous cette dénomination on comprend les réactifs à base d'iodo-mercurate de potassium. Les diverses formules qui ont été données se classent en deux groupes selon que les réactifs ont été préparés, à partir ou du bi-chlorure de mercure ou du bi-iodure.

Tanret (1), a publié une étude très approfondie de ces réactifs que j'ai d'ailleurs largement mise à contribution pour ce travail. Comme le réactif de Bouchardat, l'iodure double de mercure et de potassium est connu depuis longtemps comme réactif des alcaloïdes.

Dès 1830 Winckler (33), publie un mémoire :

« Sur deux combinaisons particulières des chlorures doubles et iodures doubles de mercure, avec le chlorhydrate de quinine. » Dans ce mémoire il décrit le mode opératoire suivant : « Dix grains de chlorhydrate de quinine cristallisé, ajoutés à 4 grains d'iodure de potassium sont dissous dans 4 onces d'eau distillée. La solution filtrée est aussitôt versée dans une solution également filtrée de 6 grains 5 de sublimé. »

« Le précipité se sépare par agitation, on le jette sur un filtre, on le lave, et on sèche. »

C'était le premier Iodhydragyrate. En 1846, Planta

(33) Winckler. *Repertorium der Pharmacie (Büchner)*, tome XXXV, p. 57, 1830.

de Reichenau (34) indique comme réactif général des alcaloïdes, une solution de sublimé dans un excès d'iodure de potassium.

Delffs (35), en 1854, précipite tous les alcaloïdes qu'il peut essayer, et aussi la caféine en solutions acides, avec le réactif obtenu par saturation d'une solution d'iodure de potassium au moyen de l'iodure rouge de mercure.

En 1856, Nessler (36), reconnaît que la solution d'iodo-mercurate de potassium est depuis longtemps déjà employée comme réactif d'alcaloïdes et il donne comme formule : « Iodure de mercure et iodure de potassium équivalents égaux dissous dans un peu d'eau. La solution renferme pour 1 cm^3 0,20 HgI^2. » C'est ce réactif qui additionné de potasse pure lui permet de déceler des traces d'ammoniaque.

En 1857, de Vry (37), dans un mémoire intitulé : « Recherche de la strychnine dans les cas d'empoisonnement », fait remarquer la grande sensibilité de l'iodhydrargyrate de potasse.

Grove en 1858 (38), emploie pour précipiter les alcaloïdes les bromo- et iodo-mercurates. Son réactif est une solution de bi-iodure de mercure dans l'iodure de potassium, qu'il verse dans la solution de chlorhydrate d'alcaloïde.

En juillet 1862, dans une thèse soutenue à l'Ecole Su-

(34) Planta de Reichenau. *Das Verhalten der Alcaloïde gegen. Reagentien.* Heidelberg. 1848, d'après *Liebig's Annalen d. Chem. u. Pharm.*, t. LXXIV, p. 245. 1850.

(35) Dellfs. *Neues Jahrbuch f. Pharm.*, t. II, p. 31. 1854.

(36) Nessler. *Inaugural Dissert.* Freiburg, 1864, d'après *Jahresbericht für chemie*, p. 408. 1856.

(37) De Vry, *Pharmaceutical Journal and Trans.*, t. XVI, p. 448. 1856-57.

(38) Grove. *Quaterly Journal of the Chem. Soc.*, t. XII, p. 97. 1858.

périeure de Pharmacie de Paris, pour l'obtention du Diplôme de Pharmacien de 1[re] classe, Valser (39), consigne le résultat de ses recherches sur les alcaloïdes solides. Il se sert du réactif comme complément de la méthode de Stas. Il discute la valeur des réactifs employés jusqu'alors pour précipiter les alcaloïdes, (acide phosphomolybdique, eau iodée, tannin) et donne la préférence à l'iodo-mercurate de potassium « déjà employé par de Vry ». Il adopte pour son réactif la formule suivante : « On dissout 10 gr. d'iodure de potassium dans 100 gr. d'eau et on ajoute un excès de bi-iodure de mercure. On laisse en contact quelque temps et on filtre. »

Presque en même temps Mayer (40), fait remarquer avec quelle facilité l'iodo-mercurate de potassium, peut être employé pour le dosage des alcaloïdes.

Il est ainsi amené à proposer un procédé de dosage volumétrique au moyen d'une liqueur titrée.

C'est donc cette dernière et non un réactif quelconque à base d'iodo-mercurate qui doit, comme l'a fait très justement remarquer Tanret, porter le titre de liqueur de Mayer. Cette liqueur étant obtenue d'après l'auteur, en dissolvant 13 gr. 546 de bichlorure de mercure et 49 gr. d'iodure de potassium dans un litre d'eau.

Ces deux dernières formules sont les plus généralement employées et l'on aurait pu penser qu'elles étaient définitivement admises par tous.

D'autres modifications ont cependant encore été données ensuite.

Cossa et Carpené en 1864 (41) ont a nouveau étudié

(39) Valser. *Thèse Ecole Supér. de Pharm.*, Paris, 1862.
(40) Mayer. *American Journ. of Pharm.*, t. XXXV, p. 20. 1863.
(41) Cossa et Carpené Polli Annali, XXXIX. p. 143, 1864.

l'action de l'iodure double de mercure et de potassium sur les alcaloïdes. Le réactif qu'ils ont adopté pour leurs expériences était composé comme il suit :

« A un décilitre d'eau tenant en solution 330 centigr. d'iodure potassique, on ajoute 459 cent. d'iodure rouge de mercure. »

Enfin, Bœhm (42), en 1885, essayant d'isoler les principes actifs des champignons fit usage du réactif ainsi modifié : « On fait une solution très concentrée d'iodo-mercurate de potassium avec un excès de bi-iodure de mercure tel, qu'une addition d'eau détermine un précipité d'iodure rouge. Le réactif précipite presque la totalité de la base. »

Dans le « Merk's Reagenzien Verzeichniss » (43), ce réactif est donné comme une solution de 33 gr. 1 d'iodure de potassium dans 33 gr. d'eau additionnée de 45 gr. 25 d'iodure de mercure. La densité de la liqueur est D = 2,1694.

On voit par cette nombreuse suite de formules, combien la solution d'iodo-mercurate de potassium a été fréquemment employée. Aussi suivant les pays l'appelle-t-on indifféremment, réactif de Winckler, de Planta, de Dellfs, de de Vry, de Grove, de Mayer ,de Valser, de Cossa et Carpené ou de Bœhm.

Bien qu'elle figure sous ces divers noms dans l'ouvrage de Hans M. Wilder (44),« List of test (reagents) », comme aussi dans le « Merk's Reagenzien Verzeichniss », elle est plus communément connue en France sous le nom de réactif de Mayer-Valser.

(42) Bœhm. *Archiv. exp. für Pathologie u. Pharm.*, t. XIX, page 70. 1885.

(43) Merk's. *Reagenzien Verzeichniss*, p. 29, Berlin. 1908.

(44) H. Wilder. *List of test* (reagents). New-York, 1885.

Non pas que Mayer et Valser, dont les travaux sont contemporains, eussent été comme nous venons de le voir les premiers à remarquer quel bénéfice on pouvait retirer de ce réactif pour l'étude des alcaloïdes, mais bien parce que chacun d'eux a donné une formule qui selon l'usage auquel elle est destinée, paraît difficilement perfectible.

Tanret a étudié d'une façon très complète ce réactif. J'ai répété ses expériences et j'ai pu constater la justesse et le bien fondé de ses observations. Je rappellerai ici que les deux formules quoique aboutissant au même sel double sont d'une composition bien différente. Mayer prépare son réactif dissolvant dans un litre d'eau 13,546 de bichlorure de mercure et 49 gr. d'iodure de potassium.

Valser sature de bi-iodure de mercure une solution de 10 gr. d'iodure de potassium dans 100 gr. d'eau distillée.

Rien qu'en comparant ces deux formules l'on peut voir, que celle de Mayer qui contient un excès d'iodure de potassium sera la moins sensible, les précipités obtenus étant solubles dans un excès d'iodure de potassium. L'expérience d'ailleurs ne laisse aucun doute à ce sujet.

Je me rallie donc entièrement à la formule de Valser, les formules présentées par la suite n'offrant aucun avantage pour la recherche des alcaloïdes, en admettant toutefois avec Tardivi (45), comme préférable, la substitution du bi-iodure de mercure cristallisé au sel amorphe souvent employé. Le sel cristallisé est en effet le seul qui puisse offrir des garanties complètes pour l'homogénéité

(45) Tardivi. *Thèse Doct. Université*, p. 88, Montpellier. 1902.

de sa composition ; ce qui ne saurait être indifférent pour l'obtention de précipités toujours identiques.

Si j'ai étudié aussi la sensibilité du réactif de Mayer sur les alcaloïdes, ce n'est que pour mieux faire ressortir son évidente infériorité. D'autre part, il est équitable de rappeler que Mayer avait en vue le dosage des alcaloïdes.

Pour la recherche des alcaloïdes, on verse le réactif goutte à goutte dans la solution alcaloïdique, jusqu'à obtention d'un précipité ou d'un louche suivant la quantité de matières en présence, l'opération effectuée en sens inverse donnerait de mauvais résultats, parceque le précipité se dissolvant au fur et à mesure de sa formation dans l'excès de réactif, on serait entraîné à un emploi trop considérable du liquide alcaloïdique.

La réaction de la liqueur a-t-elle une importance ? Valser qui n'a étudié que les alcaloïdes solides a opéré en liqueur acide, pour Mayer, la précipitation s'effectue également bien que la liqueur soit neutre, alcaline, ou acide.

Des nombreuses expériences qu'il a faites, Tanret (1) a tiré les conclusions suivantes :

« 1° Le réactif, formule Valser, précipite avec la même sensibilité la plupart des alcaloïdes non volatils, qu'ils soient ou non dissous à l'aide d'acide et par conséquent en liqueur acide, neutre ou légèrement alcaline, pour ces réactifs Mayer est dans le vrai. »

« 2° La réaction est beaucoup plus sensible avec les sels d'alcaloïdes volatils qu'avec les alcaloïdes libres. »

« 3° Quelques sels d'alcaloïdes volatils assez dilués pour ne plus être décelés par le réactif de Valser seul donnent encore un précipité, quand on ajoute au mé-

lange quelques gouttes de soude à 1/10, on peut ainsi élever de beaucoup la sensibilité du réactif. Cette limite passe de 1/1200 à 1/30,000 pour le sulfate de pelletiérine et de 1/3,000 à 1/40.000 pour le bromhydrate de cicutine ; les précipités ne peuvent être confondus avec ceux que donnerait un sel ammoniacal, parce qu'ils sont blancs et se redissolvent dans un excès d'alcali ou dans l'alcool.

« 4° Beaucoup de corps qui ne sont pas des alcaloïdes sont précipités par le réactif en solution acide ; ce n'est donc qu'en liqueur neutre qu'on doit rechercher les alcaloïdes. »

Comme nous l'avons déjà indiqué pour le réactif de Bouchardat, ces corps sont : les glucosides, l'albumine, les peptones, la gélatine, la caséine. Enfin, additionné de soude ou de potasse caustique ce réactif, comme l'a montré Nessler, précipite en brun ou en jaune les sels ammoniacaux. Cette faculté qu'à le réactif, de précipiter l'albumine en liqueur acide, a amené Tanret à préparer un réactif pour déceler la présence de ce corps dans l'urine. Il a réuni dans la même formule l'acide et le sel pour éviter d'avoir à aciduler.

La plupart des alcaloïdes donnent des précipités avec ce réactif. La caféine, la théobromine, la colchicine précipitent dans des conditions particulières. La couleur des précipités varie du blanc au jaune citron ; un certain nombre, amorphes au début prennent avec le temps 24-48 heures une structure cristalline ; certains qui sont solubles dans l'alcool peuvent en cristalliser.

D'après Dragendorff, la narcotine, la thébaïne, la narcéine, l'émétine, la delphinine, la berberine donnent des précipités qui restent amorphes.

Le même auteur cite la façon particulière et pour lui

très caractéristique dont le réactif se comporte avec la conine et la nicotine.

Le précipité blanc, d'abord, se réunit au fond du vase, où s'est effectuée la précipitation, sous forme d'une masse pâteuse, qui parfois après 24 ou 36 heures se métamorphose en cristaux visibles à l'œil nu, fait que je n'ai pu observer malgré de nombreuses expériences.

La précipitation d'après Mayer n'est pas entravée par les corps étrangers excepté l'ammoniaque, l'alcool, l'acide acétique, dans lesquels le sel formé est très soluble, il est bon d'y ajouter l'éther pour le même motif. D'après Dragendorff, d'autres corps encore peuvent modifier la réaction.

J'ai déterminé la sensibilité du réactif pour quelques alcaloïdes comparativement avec les formules de Mayer et Valser. Les résultats obtenus accusent la supériorité précédemment établie de cette dernière. Les expériences ont été effectuées en milieu neutre ou sensiblement neutre, car une légère addition d'acide m'a été nécessaire pour obenir facilement les solutions de cocaïne.

J'ai opéré ordinairement sur 1 cm³ de solution alcaloïdique, cependant les réactions gagnent en netteté avec un volume plus grand.

Le réactif Valser produit un louche dans des solutions de conine à 1/6.000, de nicotine à 1/200.000. Avec des solutions de pilocarpine à 1/100.000 la réaction est particulièrement nette au bout de peu d'instants. La spartéine en solution à 1/1.500.000 est encore précipitée. L'atropine à 1/55.000, la cocaïne à 1/500.000. Dans les mêmes conditions le réactif de Mayer ne donne plus de réaction qu'à 1/2.500 pour la conine, 1/35.000 pour la pilocarpine et 1/40.000 ; après quelques instants; 1/7.000 pour l'atropine ; 1/200.000 pour la cocaïne. Le réactif

est aussi sensible que le précédent pour la spartéine. On peut employer ce réactif pour isoler les alcaloïdes. Dragendorff fait remarquer cependant que le précipité obtenu n'est stable qu'avec quelques alcaloïdes ; très souvent, il jaunit ou brunit par suite de la mise en liberté d'iode (ce que l'on constate fréquemment). Dans ce cas, on peut toujours craindre que l'alcaloïde lui-même ne participe à cette décomposition et ne puisse plus être caractérisé.

Nous avons dit plus haut que Mayer avait établi sa formule dans le but de permettre le dosage volumétrique des alcaloïdes, il a déterminé pour un certain nombre la quantité de base précipitée par 1 cm³ de réactif.

Dragendorff, a contrôlé ces résultats et estime qu'il faut faire subir à la méthode quelques modifications pour chaque alcaloïde.

Grandval et Valser, puis Grandval et Lajoux, ont repris la question de la recherche et du dosage des alcaloïdes dans les végétaux par le réactif iodo-mercurique.

D'autre part Ogier (47), a donné quelques indications pour effectuer de semblables dosages. Je ne m'étendrai pas sur ce sujet car je considère avec lui que les résultats ne sont jamais qu'approximatifs. Encore faut-il opérer sur des solutions d'alcaloïdes purs, ce qui est rarement le cas dans les expertises médico-légales, où l'on est en présence de résidus provenant d'organes plus ou moins putréfiés, dans lesquels on peut rencontrer des ptomaïnes qui rendraient tout dosage impossible, par suite des causes d'erreurs que leur présence engendre.

(46) Grandval et Lajoux. *Journ. Pharm. et Chim.*, 5e sér., tome XXVIII, p. 132. 1893.

(47) Ogier. *Traité de Chimie toxicologie*, p. 520. Paris, 1899.

III. — Réactif de Dragendorff.

Après avoir remarqué la façon particulière dont l'iodure double de mercure et de potassium se comportait vis-à-vis des alcaloïdes, Dragendorff eut l'idée d'essayer d'autres combinaisons du même genre dans un but identique.

Sa tentative fut couronnée de succès et il nous a laissé un des meilleurs réactifs de précipitation des alcaloïdes.

En 1866, dans un mémoire : « Sur un nouveau réactif des alcaloïdes », (48), il s'exprime ainsi : « Incidemment, j'ai eu connaissance d'un corps préparé par Schneider (49), *iodure de bismuth — iodure de potassium* qui, comme je le reconnus bientôt, est un réactif très sensible des alcaloïdes. Une solution concentrée de ce corps dans l'eau en présence d'un excès d'iodure de potassium, reste longtemps sans se décomposer. »

Il indique alors la préparation exacte du réactif, les conditions de son emploi et aussi l'essai, auquel il doit satisfaire.

Dragendorff commence par préparer l'iodure de bismuth suivant le procédé Schneider (50) et le purifie par sublimation. Ce corps correspond à la formule $Bi I^3$,

(48) Dragendorff. *Pharm. Zeitsch. f. Rüssl.*, t. V, p. 82. 1866.

(49) Schneider. *Annal. der Physik.* (Poggendorff) t. XCIX, p. 470. 1856.

(50) On chauffe un mélange intime de 32 parties de trisulfure de bismuth et de 41,5 d'iode. Au lieu de chauffer dans un ballon sur

Pour obtenir son réactif, il dissout à saturation dans une solution concentrée et chaude d'iodure de potassium, l'iodure de bismuth. Le liquide ainsi obtenu, est décanté et mélangé encore chaud à une solution concentrée d'iodure de potassium d'égal volume.

Dès son apparition ce réactif souleva des critiques, voici comment J. Nicklès (51), s'exprime à son sujet : « le procédé de préparation de l'iodobismuthate de potassium, suivi par l'auteur est long, pénible et dispendieux (au moyen de triiodure de bismuth sublimé), celui qui comme je l'ai indiqué, consiste à opérer directement et par voie humide sur l'iode, le bismuth et l'iodure de potassium, est certes plus simple et plus expéditif. » L'auteur n'indique pas les proportions des corps à employer, mais sa préparation est plus difficultueuse encore que celle de Dragendorff, si j'en juge par la formule que donne M. Astre (52), et qui consiste à mettre en contact :

38 gr. 1 d'iode ;
14 gr. 82 de chlorure de potassium (et *non iodure*),
40 gr. de bismuth en poudre,

et abandonner pendant deux mois.

les parties froides duquel l'iodure de bismuth se dépose cristallisés. Dragendorff, a modifié le procédé de la façon suivante. Le mélange est introduit dans un tube de verre fermé d'un bout et communiquant avec une allonge tubulée refroidie, muuie d'un tube court et ouvert, on le place obliquement sur une grille à combustion de façon que l'extrémité fermée soit un peu plus basse que l'autre et on chauffe. L'iodure de bismuth va se condenser dans l'allonge, ou le sublime une seconde fois.

(51) Nicklès. *Journal Pharm. et Chim.*, 4e sér., t. V. p. 228 (note), 1867 ; 3e série, t. XL, p. 323. 1861.

(52) Astres. *Comptes rendus Acad. des Sc.*, t. CX, p. 525. 1890.

En 1874, Yvon (53), trouvant que la préparation du réactif, à partir de l'iodure de bismuth, dissous dans l'iodure de potassium présente quelques difficultés propose un mode de préparation plus facile.

Ayant remarqué qu'il n'est pas du tout nécessaire de passer par l'intermédiaire de l'iodure de bismuth, il donne successivement cinq procédés.

La formule suivante lui paraît la plus commode et il fit une étude complète de son emploi :

Sous-nitrate de bismuth	1 gr. 50
Iodure de potassium	7 gr.
Acide chlorhydrique	XX gouttes.
Eau	20 gr.

« On délaye le sous-nitrate de bismuth dans l'eau et on porte à l'ébullition. On ajoute alors l'iodure alcalin et l'acide chlorhydrique ; ou bien indifféremment l'acide d'abord et l'iodure en dernier lieu. On obtient ainsi une solution limpide d'un très beau jaune orangé, se prêtant facilement à la recherche des alcaloïdes. »

Il est bizarre de constater que cette formule qui donne d'excellents résultats et qui remplace dans de nombreux recueils celle de Dragendorff, est assez peu connue, principalement à l'étranger, sous le nom de son auteur.

Dans les « Chemische Centralblat » (54), (qui pourtant donnent la référence du Répertoire de Pharmacie), elle figure sans doute par suite d'erreur sous le nom de « Fron », de même dans le journal « Archiv. der Pharmacie » (55) ; dans le « Merk's Reagenzien Verzei-

(53) Yvon. *Répert. de Pharmacie*, 2e série, t. II, p. 335. 1874.
(54) Fron. *Chemische Centralblat*, 3e sér., t. VI, p. 263. 1875.
(55) Fron. *Arch. der Pharmac.*, t. CCVI, p. 265. 1875.

chniss » (56), on la trouve sous la même dénomination et les doses des composants sont doublées.

Dans le « Formulaire général des réactions et réactifs », de Roche (57), dans « Reattivi è Reazioni », de Castoldi (58) ; dans le « Lehrbuch der Intoxicationen », de Kobert (59), elle est de « Frohn ». Dans ses « Reactionen und Reagentien », Schneller (60), la préconise sans indications ; enfin, en 1902, le D[r] Edm. Springer (61), constate la difficulté d'employer la formule de Dragendorff. Il reproche à cette dernière de déposer en solution étendue de l'iodure basique de bismuth et conseil de la remplacer par une formule dont il n'indique pas l'origine et qui n'est que la reproduction exacte de celle de Yvon.

Les auteurs qui s'occupèrent ensuite de cette question, semblent avoir ignoré ou jugé insuffisante cette modification et donnèrent les formules suivantes que je cite dans leur ordre chronologique.

En 1880, J. C. Thresh (62), propose « une méthode simple pour préparer l'iodure double de bismuth et de potassium employé comme réactif d'alcaloïdes ».

Il attribue à la difficulté éprouvée dans la préparation de cette solution, son emploi restreint.

Il part de la « liquor bismuthi » de la British Pharmacopœa (63), que l'on prépare de la façon suivante :

(56) Merk's. *Reagenzien Verzeichniss*, p. 83, Berlin, 1908.
(57) Roche. *Formulaire général des réact. et réactifs*, 1905.
(58) Castoldi. *Reattivi. è Reazioni*, p. 79. 1901.
(59) Kobert. *Lehrbuch der Intoxicationen*, t. I, p. 180.
(60) Schneller. *Reactionen und Reagentien*, t. I, p. 122. 1894.
(61) Springer. *Apotéker Zeitung*, t. XVII, p. 185, 1902.
(62) Thresh. *Pharmaceutical Journal and Trans.*, t. X, p. 641. 1880.
(63) *British Pharmacopoea*, p. 182. Edition de 1880.

Bismuth purifié	430 grains
Acide nitrique	2 fluid onces
Acide citrique	2 onces
Solution d'ammoniaque	ââ q. s.
Eau	

Mélangez l'acide nitrique avec une once d'eau et ajoutez peu à peu le bismuth. Quand l'effervescence est terminée, chauffez dix minutes jusqu'à ébullition et décantez la solution de la matière insoluble qui peut s'être formée. Evaporez la solution à 2 onces liquides, ajoutez alors l'acide citrique dissous dans 4 onces d'eau puis la solution d'ammoniaque par petites quantités, mais suffisamment pour redissoudre le précipité qui se forme. La solution est neutre ou légèrement alcaline au papier tournesol. Diluez au volume d'une pinte (587 cm^3).

J.-C. Thresh mélange :

8 parties de liquor bismuthi ;
1 partie 5 d'iodure de potassium ;
1 partie 5 d'acide chlorhydrique.

Il obtient ainsi une solution « qui est aussi sensible que l'acide phospho-molybdique et qui semble même applicable à un dosage volumétrique des alcaloïdes »

En 1881, Kraut (64), donne encore une nouvelle formule : « On dissout d'une part 80 gr. de magistère de bismuth dans 200 cm. c. d'acide azotique (D = 1,18) et d'autre part 272 gr. d'iodure de potassium dans le moins d'eau possible. On verse lentement la solution de bismuth dans celle d'iodure de potassium. Il se forme un

(64) Kraut. *Liebig's Annalen. für Chemie u Pharm.*, t. CCX, page 310. 1881.

précipité brunâtre qui se transforme en une solution jaune rougeâtre. On laisse se déposer par refroidissement l'azotate de potasse, on décante et on étend à un litre. »

Il effectue alors ses recherches de préférence en milieu iodhydrique.

En 1882, Maugini (65), déclare que le réactif de Dragendorff, précipitant par l'eau, on ne peut s'en servir. Il obtient par un mélange de :

Iodure de potassium	3 parties
Iodure de bismuth liquide	16 parties
Acide chlorhydrique	3 parties

un réactif qui ne lui donne aucune réaction avec l'eau pure.

Qu'est-ce que Maugini entend par iodure liquide de bismuth ? Voilà certes une formule qui aurait besoin de commentaires.

Roche (66), Castoldi (67), F. Jean et Mercier (68), donnent dans leurs recueils comme formule sous le nom de Mangini.

Iodure de potassium	3 parties
Iodure de bismuth	16 parties
Acide chlorhydrique	3 parties

Ce qui ne peut donner une solution.

Sous le même nom le « Merk's Reagenzien Verzeichniss » (69), indique, solution d'iodure de potassium et

(65) Maugini. *Gazetta Chimica Italiana*, t. XII, p. 155, 1882.

(66) Roche. *Formulaire Général des Réactions et Réactifs*, p. 224. 1905.

(67) Castoldi. *Reattivi è Reazioni*, p. 144, 1901.

(68) F. Jean et Mercier. *Repert. d. réactifs*, p. 79, 1896.

(69) Merk's. *Reagenzien Verzeichniss*, p. 165.1908.

d'iodure de bismuth dans l'acide chlorhydrique concentré. Formule qui ne paraît guère acceptable tant elle diffère de l'originale. Enfin Schneller (70), toujours sous le nom de Mangini, indique :

Iodure de bismuth	16,0
Iodure de potassium	3,0
Acide chlorhydrique	3,0
Eau	78,0

formule qu'il est impossible de réaliser sans décomposition.

Dans le même ouvrage, Schneller donne encore diverses autres formules.

1° On met dans un vase :

Sous nitrate de bismuth	30,00
Iodure de potassium pulvérisé	17,0
Eau distillée	500

on laisse digérer plusieurs heures, on chauffe, on décante la partie aqueuse et on ajoute au résidu salin :

Iodure de potassium	50 gr.
Eau	200 gr.

Après digestion d'un jour et agitation fréquente on filtre. Le filtrat doit être trouble, on y ajoute alors :

Acide chlorhydrique à 25 p. 100.. 2 à 3 gr.

2° Le sous-nitrate obtenu de 11 gr. de bismuth métal sera encore humide dissous dans une solution chaude et bouillante de 60 gr. d'iodure de potassium et 150 d'eau.

(70) SCHNELLER. *Reactionen u. Reagenzien*, p. 342. 1894.

Après dix minutes d'agitation prolongée on ajoute 10 d'acide chlorhydrique à 25 0/0.

Plus tard Prunier (71), conseille pour préparer commodément ce réactif, de prendre : « le résultat de l'attaque sulfurique du sous-nitrate de bismuth, d'y ajouter un excès d'iodure de potassium et de redissoudre l'iodure double dans l'acide iodhydrique. »

En 1907, Pozzi-Escot (72) donna une nouvelle modification, toutefois son réactif n'est pas destiné à déceler les alcaloïdes mais bien à précipiter les iodobismuthates à l'état cristallin. Il l'obtient en additionnant d'un grand excès d'iodure de potassium une solution très diluée et légèrement alcoolique de chlorure de bismuth que l'on rend très franchement acide par l'acide chlorhydrique.

La formule indiquée par Denigès (73) dans son traité d'analyse chimique se rapproche assez de celle de Dragendorff.

La voici :

« Faire dissoudre à chaud jusqu'à refus de l'iodure ou à la rigueur du sous-nitrate de bismuth dans une solution d'iodure de potassium à 20 p. 100, filtrer le liquide chaud et y ajouter 0 gr. 20 d'iodure de potassium par chaque centimètre cube de liquide filtré. Le réactif donne avec les alcaloïdes des précipités rouge orangé amorphes. »

Enfin, dans sa dernière édition le Codex (74), dit :

(71) Prunier. *Les médicaments chimiques*, t. I, p. 415. Paris 1895.

(72) Pozzi-Escot. *Annales Chim. Appliquée*, t. XII, p. 357. 1907.

(73) Denigès. *Précis de Chimie Analytique*, 3e édition, p. 60 1907.

(74) *Codex Medicamentarius gallicus*, p. 850. 1908.

« Préparez avec 20 gr. d'iodure de potassium et 80 gr. d'eau distillée, une solution que vous diviserez en deux parties égales. Dissolvez peu à peu dans la première partie, 12 gr. d'iodure de bismuth sublimé. Quand la dissolution sera complète, ajoutez la seconde partie du soluté d'iodure de potassium, mêlez et filtrez. »

Les nombreuses critiques auxquelles le réactif de Dragendorff a donné lieu sont toutes dues, à la faible stabilité de l'iodobismuthate de potassium, au contact de l'eau, bien plus qu'à la difficulté de préparation de ce réactif.

Cependant les indications erronées sur cette préparation, ayant leur origine aussi bien dans une traduction défectueuse des mémoires originaux que dans l'ambiguité de la préparation indiquée dans l'édition française de la Toxicologie de Dragendorff (75), ont contribué à l'établissement de nombreuses formules que je viens d'énumérer.

En étudiant ces diverses modifications vis-à-vis des alcaloïdes j'ai voulu voir si réellement Dragendorff avait donné un réactif d'une préparation extrêmement délicate d'après les uns, ou d'un emploi presque impossible d'après les autres.

Les objections soulevées ne pouvaient d'ailleurs que prendre corps, par le fait même que le réactif préparé suivant les indications de l'auteur ne correspond point non plus à l'essai qu'il en donne.

La formule indiquée par Dragendorff dans son mémoire original (48) est d'ailleurs très imprécise, puisqu'il se contente d'indiquer l'emploi d'une solution con-

(75) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e Edit., p. 169. Paris, 1886.

centrée d'iodure de potassium, saturée d'iodure de bismuth et additionnée d'un égal volume d'une solution aqueuse et également concentrée d'iodure de potassium.

Que faut-il entendre par solution concentrée, et dans quelles proportions employer l'iodure de potassium et l'eau, pour avoir une solution répondant aux desiderata de l'auteur ? L'incertitude où l'on est à ce sujet rend particulièrement difficultueuse la réalisation du réactif.

Cet embarras ne pouvait d'ailleurs encore être qu'augmenté par la note de l'édition française de Toxicologie (74) ou Dragendorff décrit sommairement de la façon suivante la préparation de son réactif, préparation qui, d'ailleurs, se trouve reproduite dans un certain nombre d'ouvrages de toxicologie : « Je dissous à chaud l'iodure de bismuth dans une solution concentrée d'iodure de potassium et j'y ajoute ensuite autant d'iodure de potassium qu'il m'en a fallu pour obtenir la solution. »

L'auteur ajoute ici, après la dissolution de l'iodure de bismuth, de l'iodure de potassium et non pas une solution de ce même iodure de potassium.

Il n'est point étonnant dans ces conditions que certains auteurs, Yvon et Thresh entre autres, aient reconnu que la préparation du réactif par dissolution de l'iodure de bismuth dans l'iodure de potassium présentât quelques difficultés.

Les essais auxquels je me suis livré avec les diverses modifications préconisées, ne m'ont point donné de résultats satisfaisants, aussi ai-je essayé de reconstituer la formule de Dragendorff avec tous ses avantages.

Tout d'abord, il m'a paru logique à défaut d'indica-

tion plus précise, d'employer au lieu d'une solution concentrée d'iodure de potassium, une solution saturée dans laquelle on dissout à refus de l'iodure de bismuth. Ce changement à mon avis ne peut d'ailleurs qu'augmenter la durée de conservation du réactif, et je m'appuie pour cette affirmation, sur le mémoire original de l'auteur, qui parlant de la concentration des solutions employées comme réactif s'exprime ainsi : « Une solution concentrée de la combinaison (iodobismuthate de potassium) dans l'eau qui renferme un excès d'iodure de potassium, reste longtemps sans se décomposer, la solution étendue se décompose peu à peu, en déposant des flocons rouges. »

Il est donc bien évident que la durée de conservation du réactif est intimement liée à sa richesse en iodobismuthate de potassium.

Dupuy (76) d'ailleurs, dans son ouvrage sur les alcaloïdes avait résolu la question d'une façon identique en déclarant que : « Dragendorff ayant proposé pour la recherche des alcaloïdes, les iodobismuthates et notamment les iodobismuthates de potassium, les associe à une solution *saturée* d'iodure de potassium. »

Or, si l'on part de la solution saturée d'iodure de potassium, on est obligé après dissolution de l'iodure de bismuth, d'ajouter, pour obtenir le réactif, l'iodure alcalin en solution saturée et non pas à l'état cristallisé, car dans ce dernier cas on n'aurait après refroidissement qu'une masse cristalline. Il est aisé de penser qu'un pareil produit serait totalement impropre à la recherche des alcaloïdes. Une addition d'eau tardive ne saurait non plus réparer l'erreur, car elle ne manquerait pas de

(76) Dupuy. *Alcaloïdes*, t. I, p. 83. Paris, 1889.

provoquer un commencement de décomposition qui irait s'accentuant par la suite jusqu'à ce qu'un certain équilibre se soit établi.

Dragendorff, comme je l'ai déjà indiqué à donné un essai de son réactif qui semble destiné à prévenir les objections que l'on aurait pu faire au sujet de sa faible stabilité en présence des solutions aqueuses d'alcaloïdes. Parlant de la solution concentrée d'iodobismuthate de potassium, il déclare : « qu'elle ne trouble pas quand elle est étendue avec de l'eau additionnée d'acide sulfurique étendu. Pour 10 cm^3 d'eau, IV gouttes SO^4H^2, concentré et pour ce dernier mélange I à II gouttes de réactif. »

Cet essai à d'ailleurs parfois été rapporté d'une façon inexacte notamment par Dupuy (75) et assurément par suite d'une fausse interprétation des textes du mémoire original.

Pensant que, dans les diverses modifications proposées ultérieurement, les auteurs pouvaient en avoir tenu compte, j'ai observé la façon dont leurs réactifs y répondaient.

Aucun, dans les mêmes conditions de dilution et d'acidité, ne donne de solutions stables et la décomposition se produit en un temps de 30 à 60 secondes.

Il est vrai que Yvon et Tresh ont préconisé l'acide chlorhydrique au lieu de l'acide sulfurique et que dans ces conditions on obtient une solution limpide, stable, propre à déceler les alcaloïdes.

Cependant Dragendorff avait si nettement défini l'action de son réactif sur les alcaloïdes que j'ai cherché à me replacer dans des conditions identiques à celles où ses expériences avaient été effectuées.

D'après ses indications, j'ai préparé mon réactif, mais pour les raisons exposées plus haut, j'ai pris une solution saturée (77), d'iodure de potassium, obtenue, en dissolvant 126 gr. d'iodure dans 100 gr. d'eau, 20 cm^3 de cette solution (contenant 19 d'iodure de potassium pour $15H^2O$), sont chauffés avec précaution on y ajoute peu à peu BiI^3 pulvérisé, jusqu'à ce qu'il ne s'y dissolve plus et la solution encore chaude, ainsi obtenue, est additionnée de 20 cm^3 de solution saturée d'iodure de potassium.

La quantité d'iodure de bismuth employée est voisine de 35 gr.

Dans ces conditions on obtient un réactif qui est le plus riche que l'on puisse obtenir en iodobismuthate de potassium et qui ne contient pas d'excès d'iodure de potassium.

Au contact de l'eau pure ce réactif se décompose instantanément, mais si on acidule auparavant par l'acide sulfurique on obtient une solution stable. Ce réactif toutefois ne répond pas à l'essai de Dragendorff. L'addition d'acide favorisant sa stabilité, j'avais pensé qu'en augmentant la proportion, je pourrais avoir une solution limpide, mais il n'en est rien, l'excès d'acide amenant une décomposition. Le résultat est tout différent si au lieu de deux gouttes de réactif, on en ajoute une dizaine de gouttes, on obtient alors une solution rouge orangé, parfaitement limpide.

Il est facile d'en déduire, qu'une partie du réactif est employé à assurer la stabilité du milieu.

(77) J'ai adopté ce chiffre de 126 0/0 qui est une moyenne des résultats donnés par différents auteurs pour le coefficient de solubilité de l'iodure de potassium dans l'eau à 0°.

Un tel réactif, tout en permettant la précipitation des alcaloïdes, et ce dans d'excellentes conditions, est cependant en raison de son peu de stabilité d'un emploi extrêmement difficile. D'autre part sa trop grande richesse en iodobismuthate, semble être une difficulté pour sa conservation, car au bout de peu de temps (8 jours environ), il laisse déposer une masse pulvérulante orangé clair.

J'ai donc essayé de trouver une formule se rapprochant le plus possible de celle de l'auteur et donnant les meilleurs résultats au point de vue de la recherche des alcaloïdes, tout en évitant les objections qui lui furent faites.

Voici la solution que j'ai obtenue et qui après de nombreuses expériences m'a donné les meilleurs résultats.

On fait une solution de 42 gr. d'iodure de potassium dans 35 gr. d'eau distillée que l'on divise en deux parties égales.

L'une est chauffée avec précaution de façon à éviter l'évaporation d'une partie de l'eau et on y dissout en l'ajoutant par petites parties 24 gr. d'iodure de bismuth finement pulvérisé. On obtient ainsi une solution saturée. A cette solution encore chaude on ajoute l'autre partie de la solution d'iodure de potassium.

Ce réactif est celui qui m'a servi pour déterminer la sensibilité des alcaloïdes. Si on le compare à ceux qui ont été antérieurement proposés, on remarque qu'il se rapproche beaucoup de celui du Codex de 1908. La seule différence, et elle a son intérêt au point de vue de la conservation, réside dans la quantité d'eau employée pour la confection du réactif.

Ce réactif ne correspond pas non plus entièrement à

l'essai indiqué par Dragendorff, il est nécessaire pour avoir une solution stable d'ajouter à 10 cm³ d'eau acidulée par cinq gouttes d'acide sulfurique, cinq gouttes et non plus deux gouttes seulement de réactif.

En augmentant la quantité d'iodure de potassium par rapport à l'iodure de bismuth, on pourrait arriver facilement à obtenir un réactif correspondant à celui de Dragendorff.

Je n'ai point voulu m'engager dans cette voie parce que la proportion d'iodure de potassium augmentant, la sensibilité du réactif se trouverait d'autant diminué, les iodobismuthates d'alcaloïdes obtenus étant solubles dans l'iodure de potassium.

Toutefois, je m'empresse d'ajouter que l'excès ainsi obtenu d'iodure de potassium rendrait le réactif plus stable et conséquemment plus maniable.

L'emploi de ce réactif pour la recherche des alcaloïdes doit être fait suivant des conditions bien déterminées et faute de les suivre on s'exposerait à des erreurs ou a de mauvais résultats. Aussi ne peut-on guère prendre en considération la critique faite par Nicklès (78) du mode d'action du réactif.

Voici en quels termes il s'exprime : « Si l'on tient compte de leur altérabilité (iodobismuthates et iodoantimoniates), en présence de l'eau ou des dissolutions *non saturées* on ne peut s'empêcher de concevoir des doutes sur la netteté des réactions signalées par Dragendorff. Que l'alcaloïde soit précipitable ou non, il y a précipitation toutes les fois qu'on verse une dissolution aqueuse non saturée de sel ou d'acide dans une solution même

(78) Nicklès. *Journ. Pharm. et Chim.*, 4e sér., t. IV, p. 399 *note*. 1866.

saturée d'un iodobismuthate ou d'un iodoantimoniate. Une précipitation obtenue dans de pareilles circonstances n'implique donc pas nécessairement la présence d'un alcaloïde. »

Il est certain, qu'en opérant ainsi on s'expose à avoir un précipité tout à fait étranger à l'alcaloïde, mais il ne faut pas perdre de vue que cette façon d'opérer est défectueuse. On doit en effet toujours ajouter le réactif à la solution d'alcaloïde acidulée, précaution qui d'ailleurs est recommandée pour tous les réactifs à base d'iodures doubles.

D'autre part, il faut avoir soin d'ajouter l'acide à la liqueur alcaloïdique et non au réactif, car on aurait encore dans le cas de l'acide sulfurique une décomposition plus ou moins complète, tandis que l'addition d'acide chlorhydrique dans les mêmes conditions devrait être relativement considérable. D'autre part les iodobismuthates obtenus étant solubles dans l'acide chlorhydrique le réactif verrait sa sensibilité considérablement diminuée.

Ce n'est d'ailleurs que dans la détermination de sa sensibilité que le réactif est d'un emploi réellement difficile. S'il s'agit en effet simplement de préparer un iodobismuthate ou de s'assurer de la présence d'un alcaloïde en assez grande quantité, l'addition du réactif à la liqueur convenablement acidulée ne déterminera jamais de décomposition tant que la base sera en excès.

On peut toujours s'assurer que le précipité obtenu est bien dû à un alcaloïde, en utilisant la propriété qu'ont les iodobismuthates de se dissoudre lorsqu'on les chauffe dans le milieu où ils se sont formés. L'addition d'un corps dans lequel ils sont solubles (alcool, éther, etc.),

donnerait d'ailleurs des résultats identiques ; peut-être même, ce dernier procédé est-il encore préférable, car on évite ainsi la décomposition qu'une trop grande élévation de température peut amener dans la solution. Un excès de réactif qui dissoudrait les précipités, doit être soigneusement évité.

Enfin, on ne doit effectuer les recherches des alcaloïdes qu'après avoir acidulé leurs solutions, la présence d'acide libre étant d'après Dragendorff absolument nécessaire. Le Codex de 1908 dit bien que le réactif permet d'effectuer de telles recherches dans des milieux légèrement acides ou légèrement alcalins ; il y à là une profonde erreur, le réactif déjà décomposable avec une extrême facilité au contact de l'eau pure, ne saurait être stabilisé par l'addition même légère d'un alcali quelconque, qui provoquerait immédiatement la précipitation d'une partie du bismuth à l'état d'oxysels.

Tardivi (79), explique cette nécessité de la façon suivante : « Dans le réactif de Dragendorff, l'iodure de bismuth est maintenu en solution non par une acidité qu'il ne possède pas, mais par une grande quantité d'iodure de potassium, dont une partie sert à la constitution d'un iodure double et l'autre au maintien de ce dernier en solution. La dilution détruit cette équilibre et l'iodure de bismuth se précipite par suite de la dissociation de son iodure double dissous dans l'excès d'iodure de potassium.C'est pour éviter cette précipitation que certains auteurs ont introduit dans la préparation de ce réactif une forte acidité soit par l'acide sulfurique soit par l'acide chlorhydrique. »

(79) Tardivi. *Thèse Doct. Université Pharm.*, p. 116, Montpellier, 1902.

Reste à examiner quelle doit être la nature de cette acidité. Dragendorff a conseillé l'emploi de l'acide sulfurique, Yvon et Tresh ont donné la préférence à l'acide chlorhydrique.

J'ai déjà indiqué plus haut l'infériorité de ce dernier acide pour les recherches, il est facile de la mettre en évidence par l'expérience suivante :

Si à cinq gouttes d'une solution de conine à 1 p. 100 on ajoute trois ou quatre gouttes d'acide sulfurique concentré et le réactif, il se forme aussitôt un superbe précipité rouge-orangé et qui est bien dû à la présence de l'alcaloïde. On peut d'ailleurs s'en assurer facilement. Dans les mêmes conditions un tube témoin où la solution alcaloïdique est remplacée par de l'eau distillée donne une solution limpide ; d'autre part le précipité obtenu avec l'alcaloïde disparaît quand on le chauffe légèrement dans le milieu où il s'est formé, ce qui ne se produirait pas si le précipité était dû à des produits de décomposition du réactif.

Si l'on substitue dans l'acidification l'acide chlorhydrique à l'acide sulfurique et ce dans les mêmes proportions on n'obtient aucun précipité. On m'objectera peut-être qu'on pourrait remédier à l'action dissolvante qu'exerce l'acide chlorhydrique sur les précipités en en employant une quantité moins grande ou une solution plus diluée ? A première vue, cela peut paraître vraisemblable, mais la solubilité des iodobismuthates dans l'acide chlorhydrique n'en est pas moins établie. Lorsqu'on sera en présence de quantités minimes d'alcaloïde, celui-ci ne sera donc pas précipité pour ce motif. Il ne faut pas oublier non plus que l'acidification est destinée à maintenir la stabilité du réactif au contact

des solutions aqueuses et qu'en la diminuant on s'expose à avoir des précipités dûs non plus à l'alcaloïde mais à l'action de l'eau sur le réactif.

Par le simple examen des formules on peut remarquer que les auteurs qui ont recommandé l'emploi de l'acide chlorhydrique, pour la recherche des alcaloïdes, le font entrer en proportions variables dans la confection de leurs réactifs.

L'acide sulfurique se prête mal à un tel emploi comme nous allons le voir et c'est à cette cause, que l'on doit sans doute attribuer leur préférence.

Voyons donc comment ces acides se comportent vis-à-vis du réactif.

Action de HCl. — Si à 5/10e de cm^3 du réactif on ajoute peu à peu un égal volume d'acide chlorhydrique on voit se former un précipité blanchâtre. L'addition d'un excès d'acide donne une solution jaunâtre incapable de précipiter les alcaloïdes. Si au lieu d'acide on ajoute au contraire au précipité et à la liqueur surnageante un excès de réactif, on obtient alors par dissolution du précipité une liqueur rouge orangé assez foncée qui précipite les alcaloïdes comme pourrait le faire le réactif lui-même.

Action de SO^4H^2. — Toute différente est l'action de l'acide sulfurique. L'addition de cet acide produit une décomposition partielle qu'un excès de réactif ne peut empêcher. L'excès d'acide met en liberté de l'acide iodhydrique, qui réagissant sur l'acide sulfurique le réduit en donnant un dégagement d'hydrogène sulfuré et de l'iode. On doit conclure de ces faits : 1° Qu'il faut toujours pour la recherche des alcaloïdes ajouter l'acide

non pas au réactif mais aux solutions sur lesquelles porte l'expérience. 2° Qu'il y a intérêt à employer l'acide sulfurique pour l'acidifier.

Dans ce dernier cas, faut-il encore prendre soin que l'acide soit bien mélangé à la liqueur alcaloïdique et ne reste pas sur les parois du vase, où s'effectue la précipitation, car une goutte de réactif venant à son contact produirait une décomposition nuisible à la netteté de la réaction.

Nous allons maintenant passer en revue les diverses formules qui ont été proposées pour remplacer celle de Dragendorff. Le réactif d'Yvon présente l'avantage d'une préparation facile et rapide. Il se conserve très facilement et quand on substitue à l'acide chlorhydrique pour aciduler les liqueurs, l'acide sulfurique, on arrive à avoir des résultats se rapprochant beaucoup de ceux de Dragendorff. En milieu chlorhydrique pour les motifs exposés plus haut, son action est bien moins sensible.

Le réactif de Thresh, lui est bien inférieur, la préparation longue et relativement compliquée de la « liquor bismuthi » est un obstacle à sa simplicité ; la proportion plus grande encore d'acide chlorhydrique qu'il renferme le rend impropre à la recherche de minimes quantités d'alcaloïdes.

La formule de Kraut, beaucoup plus concentrée en iodobismuthate est très instable au contact de l'eau, d'ailleurs elle est préparée pour l'obtention des iodobismuthates de bases et employée de préférence en milieu iodhydrique. Elle est même dans ce but préférable aux autres, car sa faible teneur en iodure de potassium lui assure un avantage appréciable. C'est pour ce motif

que Janhs (80) lui donne la préférence, d'autant plus qu'après E. Thoms (81), j'ai pu remarquer, que malgré sa concentration lorsqu'on la verse dans la solution de base acidulée par l'acide iodhydrique et même sulfurique, on n'a pas de décomposition si on arrête la précipitation de façon à avoir un léger excès de base à la fin de l'opération. Cette circonstance se trouve d'ailleurs recommandée par Kraut (64), dans sa technique de préparation des iodobismuthates.

La formule que j'ai établie se comporte d'ailleurs d'une façon identique.

J'ai dit dans l'historique de la question combien la formule de Maugini me paraissait peu réalisable. En étudiant l'action de l'acide chlorhydrique sur la solution d'iodobismuthate, il me semble permis de croire que dans la formule de son réactif, il entend par iodure de bismuth liquide, un réactif préparé suivant les indications de Dragendorff. L'addition ultérieure d'acide chlorhydrique et d'iodure de potassium, qui tous deux exercent comme nous l'avons vu une action dissolvante sur les précipités, diminue la valeur du réactif bien qu'elles augmentent sa stabilité. En admettant que cette hypothèse soit exacte, il n'y a donc pas lieu de s'y arrêter.

Le réactif de Denigès se rapproche beaucoup de celui de Dragendorff. L'auteur semble avoir voulu se conformer à la préparation mentionnée dans la note de l'édition du manuel de toxicologie, car il ajoute à la solu-

(80) Janhs. *Arch. der Pharm.*, t. CCXXV, p. 925. 1887; tome CCXXIX, p. 669. 1891; t. CCXXXV, p. 152. 1897.

(81) Thoms. *Berichte des Deut. Chem. Gessells*, t. XV, p. 85, 1905.

tion d'iodure de bismuth dans l'iodure de potassium non point une solution, mais 0 gr. 20 d'iodure de potassium par cm^3.

Le Codex indique une formule, qui se rapproche de celle que j'ai établie en ce qui concerne les quantités d'iodure de bismuth et d'iodure de potassium employées, mais en diffère notablement comme concentration.

De toutes ces modifications celle d'Yvon est la seule qui présente quelque avantage et à laquelle on doive s'arrêter, s'il est difficile de se procurer de l'iodure de bismuth sublimé.

Le réactif de Dragendorff donne avec la plupart des alcaloïdes des précipités rouge-orangé amorphes. D'après l'auteur (48) : « Dans une solution de 1 milligr. d'alcaloïde pour 10 cm^3 d'eau et cinq gouttes d'acide sulfurique, l'addition du réactif produit instantanément un précipité qui a la couleur du sulfure d'antimoine. » Certains alcaloïdes ne précipitent qu'en solutions concentrées. Les sels ammoniacaux, les sels de sodium et de potassium ne précipitent pas en présence d'acide libre. L'asparagine, l'acide hippurique, l'urée, l'alloxane, la créatine et la créatinine, la méconine, le glycocolle ne précipitent pas ou difficilement.

Je dois ajouter qu'il précipite également les albumines et d'après Selmi, les ptomaïnes.

Maugini (65) le recommande ou plutôt la modification qu'il en a faite, non seulement pour rechercher les alcaloïdes mais aussi pour les distinguer les uns des autres : « par les diverses graduations de couleur du précipité et par l'importance de celui-ci, après un long repos ». A mon avis, cet emploi du réactif dépasse le but assigné aux réactifs généraux et il serait dangereux de

se fier aux colorations des précipités, colorations qui pour un même alcaloïde varient suivant les quantités en présence desquelles on se trouve.

Sous l'action de la chaleur, les précipités se rassemblent d'abord, ils se dissolvent si on continue à élever la température et se déposent par refroidissement. On doit éviter la présence d'alcool, d'éther, d'acide acetique, d'alcool amylique surtout et des autres substances analogues, dans lesquelles les précipités sont solubles.

Comme je l'ai dit plus haut, c'est surtout dans la détermination de sa sensibilité vis-à-vis des alcaloïdes que ce réactif est d'un emploi délicat ; on obtiendra de bons résultats avec la formule que j'ai indiquée, en opérant de la façon suivante :

A 1 cm^3 de liqueur alcaloïdique on ajoute deux gouttes d'acide sulfurique concentré, puis deux à trois gouttes de réactif. Cette quantité de réactif est nécessaire pour éviter des décompositions. En opérant de cette façon, on obtient encore un précipité dans des solutions contenant 1/13.000 de conine, à 1/15.000, on n'a plus qu'un louche; pour la nicotine, on observe un léger trouble avec des solutions à 1/200.000, la pilocarpine à 1/50.000, la spartéine à 1/400.000 ; pour l'atropine on obtient encore un léger louche à 1/30.000, la cocaïne à 1/300.000.

J'ai essayé aussi l'action de quelques autres formules. Les réactifs modifiés d'Yvon et de Tresh notamment m'ont, en milieu sulfurique donné des sensibilités presqu'égales. Cependant suivant le conseil des auteurs j'ai effectué mes déterminations en milieu chlorhydrique. Si on se place dans les conditions énoncées plus haut, il suf-

fit d'une seule goutte d'acide pour assurer la stabilité de la solution, une plus grande quantité ne pourrait que nuire à la sensibilité. Les résultats sont bien moins satisfaisants et la conine ne précipite plus qu'à 1/8.000 ; cette simple constatation peut corroborer ce que j'ai dit précédemment à ce sujet.

On peut régénérer l'alcaloïde du précipité, en le décomposant par un excès d'une solution étendue d'ammoniaque, de potasse, de soude ou de carbonate de soude et agitant la liqueur blanchâtre obtenue avec un dissolvant qui retire l'alcaloïde du mélange aqueux. L'alcaloïde obtenu sera d'autant plus pur qu'on aura décomposé plus rapidement la combinaison bismuthique. Les précipités ne sont pas en effet très stables ,moins encore que ceux obtenus avec les autres réactifs à base d'iodures doubles, ce qui rend difficile et peu pratique cette régénération. J.-C. Thresh pense que ce réactif est applicable au dosage volumétrique des alcaloïdes. La délicatesse de sa maniabilité et aussi l'instabilité des précipités, paraissent le rendre impropre à cet emploi.

D'ailleurs Thresh ne semble point avoir persévéré dans cette voie, car je n'ai pu trouver aucune communication à ce sujet.

IX. — Réactif de Marmé.

A côté des réactifs de Bouchardat, de Mayer-Valser et de Dragendorff, le réactif de Marmé connu aussi sous le nom de réactif de Lepage, trouve facilement sa place. Malheureusement, s'il a, comme les précédents, quelques avantages pour la préparation et la régénération des alcaloïdes, il leur est bien inférieur au point de vue de la sensibilité.

Dans un mémoire intitulé :

« Sur la toxicité de quelques combinaisons du cadmium », W. Marmé (82), expose qu'il a trouvé, que l'iodure double de potassium et de cadmium, était un réactif très utile pour beaucoup d'alcaloïdes végétaux.

Des expériences qu'il a effectuées, il résulte qu'il n'a pu précipiter qu'un certain nombre d'alcaloïdes, les essais étant faits dans des solutions acidulées par l'acide sulfurique. La préparation de ce réactif est en tous points semblable à celle du réactif de Dragendorff : « Dans une solution saturée et bouillante d'iodure de potassium, on dissout jusqu'à refus de l'iodure de cadmium. A la so-

(82) Marmé. *Neues Repertorium f. d. Pharmacie*, t. XVI, p. 303, 1866.

lution ainsi obtenue, on ajoute son volume d'une solution saturée d'iodure de potassium. »

Quelques années plus tard, ce réactif reçut une application pharmaceutique. En 1869, Lepage (83), publie une étude sur la préparation, les caractères et la dialyse des principaux extraits pharmaceutiques, où il fait une large part à ce réactif. Son mémoire fût d'ailleurs couronné en 1870 (Médaille d'or), par la Société de Médecine de Toulouse.

Voici comment il s'y exprime : « La propriété que possède cet iodure double, de donner un précipité dans les solutions, même très étendues des alcaloïdes, a été signalée pour la première fois l'année dernière, par Marmé. Ce chimiste, n'ayant pas fait connaître la préparation de ce réactif, voici comment nous l'avons préparé pour nos expériences: Nous avons pris un équivalent de chaque iodure soit en nombre rond :

Iodure de potassium	1 gr.
Iodure de cadmium	1 gr. 10

que nous avons fait dissoudre dans 20 gr. d'eau distillée. » Ultérieurement, il donne une formule dans laquelle il augmente de quelques centigrammes la quantité d'iodure de cadmium. Cette formule qui est celle que l'on rencontre le plus souvent, s'obtient en mélangeant 50 gr. d'eau, 2 gr. 80 d'iodure de cadmium et 2 gr. 50 d'iodure de potassium; quand les deux sels sont dissous, on filtre.

(83) Lepage. *Etude sur la préparation, les caractères et la dialyse des principaux extraits pharmaceutiques*, p. 16, *note*. Toulouse, 1870.

Au mois d'octobre 1875 (84-85), il publie un essai de l'opium et du quinquina, basé sur l'emploi de son réactif. Fort du résultat de ces expériences, il fait paraître au mois de novembre de la même année une note relative à l'emploi de l'iodure cadmi-potassique, pour l'essai de diverses préparations pharmaceutiques officinales. Il s'y exprime de la façon suivante : « L'iodure cadmi-potassique (iodure double de cadmium et de potassium), a été appliquée par nous, dès 1869, à l'étude des extraits qui contiennent des alcaloïdes et depuis cette époque nous n'avons cessé de l'employer dans nos tournées annuelles d'inspection des pharmacies pour l'essai d'un certain nombre de préparations pharmaceutiques importantes. » Il étudie successivement son action sur les extraits d'opium, d'ipéca, de quinquina jaune aqueux, de quinquina gris, sur les laudanums de Sydenham et de Rousseau, enfin, sur les gouttes noires anglaises, les sirops de codéine, d'ipéca et de quinquina. A cette époque, il reconnaît qu'une solution d'iodure simple de cadmium au dixième donne des résultats analogues (86), ce qui lui permet de simplifier ce réactif.

Il est intéressant, de constater ici, qu'un des premiers, Lepage eut l'idée de s'assurer rapidement par un réactif de ce genre, de la valeur d'une préparation galénique. Dès 1866 (87), il publia, en effet, un essai du

(84) Lepage. *Répertoire de Pharmacie.* Nouvelle série, t. III, p. 577. 1875.

(85) Lepage. *Répertoire de Pharmacie.* Nouvelle série, t. III, p. 645, 1875.

(86) Lepage. *Répertoire de Pharmacie.* Nouvelle série, t. III, p. 646, (note). 1875.

(87) Lepage. *Essai sur les caractères physiques, organoleptiques et chimiques que doivent présenter les préparations pharmaceutiques officinales,* p. 12. Evreux, 1866.

baume tranquille (simplification d'un procédé indiqué par Valser), au moyen d'une solution d'iodure double de mercure et de potassium. Plus tard, il donne la préférence à l'iodo-cadmiate de potassium et c'est sans doute pour ce motif que le réactif est aussi bien connu sous son nom que sous celui de Marmé.

En 1897, Sylv. Vreven (88), pharmacien, expert-chimiste, publie une note sur la sensibilité de quelques alcaloïdes vis-à-vis du réactif de Marmé.

La formule qu'il emploie est toute différente de celles que je viens de citer.

Son réactif est préparé de la façon suivante :

Iodure de cadmium	5 gr.
Iodure de potassium	10 gr.
Eau Q. S. P.	100 c.c.

D'autres modifications existent encore, mais qui n'ont point d'expériences à l'appui. Elles ne sont qu'une dénaturation des précédentes et semblent varier à la guise des auteurs.

Hager (89), donne comme proportions :

Iodure de cadmium	10 gr.
Iodure de potassium	20 gr.
Eau	70 à 80 gr.

Roche (90), sous le nom de réactif de Lepage, et Cas-

(88) Vreven. *Annales de Pharmacie de Ranwez*, t. III, p. 145. 1897.

(89) Hager. *Handbuch der Pharmac. Praxis*, t. I. p. 206, 1900.

(90) Roche. *Formulaire général des Réactions et Réactifs*, p. 210, 1905.

toldi (91), sous celui de Marmé, réduisent à 60 gr. la quantité d'eau. Le « Merk's Reagenzien Verzeichniss » (92), adopte la formule suivante : « 10 gr. d'iodure de cadmium, sont dissous dans une solution chaude de 20 gr. d'iodure de potassium dans 60 cm³ d'eau, et on ajoute un égal volume d'une solution saturée froide d'iodure de potassium. »

Nous allons avoir maintenant l'occasion de revenir sur l'opportunité de ces diverses modifications.

Etabli, sur les mêmes données que les autres réactifs à base d'iodures doubles et bien que leur étant postérieur, le réactif de Marmé ne présente sur ces derniers aucun avantage. C'est sans doute pour ce motif qu'il est resté peu étudié, bien que figurant toujours parmi les principaux réactifs généraux de précipitation.

Dans les quelques pages consacrées à son historique, j'ai signalé les travaux de Lepage et de Sylv. Vreven, je n'oublierai point de faire mention ici, d'un travail plus récent dû à Tardivi. Tardivi (93), a soutenu en 1910, devant la Faculté de Montpellier, une thèse de Doctorat en Pharmacie, intitulée : « Action des iodures métalliques sur les sels d'alcaloïdes. » Son travail porte uniquement sur l'action réciproque de l'iodure de cadmium associé ou non à l'iodure de potassium et des alcaloïdes.

Il s'est surtout attaché à démontrer quel genre de sels les alcaloïdes formaient, et avec une solution à 10 p. 100 d'iodure de cadmium, et avec le réactif cadmi-potassique. Dans ce dernier cas, il n'a point employé

(91) CASTOLDI. *Reattivi è Reazioni*, p. 145. 1901.
(92) MERK's *Reagenzien Verzeichniss,*, p. 153, Berlin 1908.
(93) TARDIVI. *Thèse de Doctorat Université*, Montpellier. 1902.

un réactif de formule particulière, mais bien toute une série de combinaisons diverses dans lesquelles il fait varier les quantités d'iodure de potassium par rapport à l'iodure de cadmium et correspondant aux combinaisons : $CdI^2 + KI$, $CdI^2 + 2KI$, $CdI^2 + 3KI$, etc. La précipitation des alcaloïdes par ces réactifs est basée sur la formation de sels doubles insolubles, mais, suivant les alcaloïdes, ces sels sont de constitution variable et d'une richesse iodurée différente. La conclusion des travaux de Tardivi est : « Qu'il faudrait déjà connaître l'alcaloïde pour l'association des composants dans la préparation du réactif. »

Il est aisé de concevoir combien cette façon de faire serait illusoire, le réactif étant destiné à mettre en évidence la présence des alcaloïdes.

Les autres modifications du réactif de Marmé ne présentent non plus guère d'intérêt au point de vue de la recherche des alcaloïdes, ayant été établies dans des buts nettement déterminés.

Je rappellerai ici que Lepage a établi la sienne pour doser approximativement les alcaloïdes ou tout au moins pour s'assurer que certains produits galéniques officinaux en renfermaient bien la quantité exigible. S. Vreven, à l'aide de la formule établie par lui, a déterminé la sensibilité du réactif vis-à-vis de quelques alcaloïdes dans des conditions un peu spéciales et qui ne permettent guère de comparer la valeur de ce réactif à celle des autres réactifs généraux. On peut d'autre part faire à ces deux réactifs le reproche commun d'être une solution trop diluée de la combinaison iodure de potassium — iodure de cadmium ; car les précipités formés étant solubles dans l'eau, comme nous le verrons tout à

l'heure cette dilution est nettement préjudiciable à la sensibilité du réactif. Nous restons donc en présence de la formule primitivement établie par Marmé et aussi de la solution à 10 0/0 d'iodure de cadmium dans l'eau distillée, qui, d'après Lepage, donnerait d'aussi bons résultats.

Des expériences personnelles auxquelles je me suis livré, il résulte qu'un réactif ainsi préparé est beaucoup moins sensible que l'association de l'iodure de potassium et de l'iodure de cadmium. Déjà dans les conclusions de son travail, Tardivi (94), reconnaissait le même fait et s'exprime ainsi : « J'ai dû remarquer dans un grand nombre de cas combien avec ces iodures associés (iodure de cadmium, iodure de potassium), les réactions s'effectuent d'une manière plus simple et plus rapide qu'avec l'iodure de cadmium employé seul. » Cette différence d'action met nettement en évidence le rôle de l'iodure de potassium dans les associations de ce genre. Non seulement, il sert à faciliter la dissolution de l'iode ou des iodures insolubles (HgI^2, BiI^3, etc.), mais encore, il concourt à la formation des précipités. La formule de Marmé se trouve donc être la plus apte à déceler les alcaloïdes et on doit sans conteste lui accorder la préférence.

Nous allons étudier maintenant la façon dont elle se comporte vis-à-vis des alcaloïdes et de leurs sels.

Quand à une solution d'alcaloïde, on ajoute goutte à goutte le réactif on voit celui-ci, dont la densité est plus grande que celle du milieu où s'effectue la précipitation, se rassembler au fond du vase et devenir légère-

(94) Tardivi. *Thèse Doctorat Université*, p. 80, Montpellier, 1902.

ment louche. Une faible agitation en mélangeant les deux liquides fait disparaître ce commencement de précipité. Le même phénomène se reproduit jusqu'au moment où, le réactif se trouvant en quantité suffisante, on obtient un précipité stable. L'addition de nouvelles quantités de réactif ne paraît nullement apporter de modification à la réaction, mais le précipité étant soluble dans le réactif, à un moment donné, l'excès d'une seule goutte amène sa disparition.

Cette constatation est d'ailleurs facile à expliquer, en même temps qu'elle nous fournit un argument de plus en faveur de la formule de Marmé.

Si, en effet, un précipité se forme et disparaît avec les premières gouttes de réactif, c'est parce qu'il est soluble dans le milieu aqueux où il se forme. Il est d'ailleurs facile de s'en rendre compte par une simple addition d'eau qui dissout le précipité. On n'obtient donc un précipité stable que lorsque les additions répétées de réactif ont établi d'abord un certain équilibre et ensuite transformé tout l'alcaloïde en sel insoluble. La solubilité du précipité dans l'eau constitue pour ce réactif une grande infériorité vis-à-vis de ceux de Bouchardat, de Valser et de Dragendorff.

Quant à la nature du milieu dans lequel on doit effectuer la précipitation, il en est pour ce réactif comme pour les précédents. Marmé déclare que la précipitation s'effectue mieux si le milieu est acidulé par l'acide sulfurique. Tardivi (95), fait remarquer que la précipitation est d'autant plus rapide que le milieu est plus acide. Ces affirmations ne peuvent être générales, car l'expé-

(95) TARDIVI. *Thèse Doctorat Univ.*, p. 57, Montpellier, 1902.

rience m'a démontré que certains alcaloïdes (conine, par exemple) sont plus sensibles au réactif en solution neutre qu'en solution acide. L'acidité d'ailleurs n'est pas toujours sans inconvénients ; on doit éviter soigneusement un excès d'acide, dont l'action se manifeste par la coloration jaune plus ou moins accentuée que prennent les précipités et le véhicule, par suite de décompositions secondaires (mise en liberté d'iode).

La nature de l'acidité a aussi une certaine influence. L'acide sulfurique a toujours donné les meilleurs résultats, les précipités se forment plus rapidement et comme l'a reconnu Tardivi (96), prennent la forme cristalline plus facilement, ce qui ne se produit pas avec l'acide azotique par exemple.

Presque tous les alcaloïdes sont précipités par ce réactif. L'allantoïne, l'alloxane, la cystine, la guanine, l'urée, la créatine, la créatinine, la leucine, la taurine, la xanthine, sont sans action sur le réactif. Parmi les glucosides: l'amygdaline, la salicine, la phloridzine, l'esculine, la saponine, la cyclamine, la digitaline, la glycirrhizine, la colocynthine. L'helléborine, l'helléboréine ne sont pas précipitées, de même la caféine et les sels ammoniacaux.

Blancs et floconneux au moment de la précipitation, la plupart des précipités deviennent cristallins ; insolubles dans l'éther et dans l'alcool, ils sont comme nous l'avons vu relativement solubles dans l'eau. S. Vreven (97) a utilisé la facilité qu'ont les iodo-cadmiates de cristalliser, pour essayer de distinguer microchimiquement les alcaloïdes.

(96) Tardivi. *Thèse Doctorat Univ.*, p. 62, Montpellier, 1902.
(97) Vreven. *Annales de Pharm. de Ranvez*, t. III. p. 525, 1897.

La sensibilité de ce réactif vis-à-vis des alcaloïdes est bien inférieure à celle des autres réactifs généraux.

La conine est précipitée en milieu acide à 1/200, en milieu neutre on a encore un léger louche avec des solutions à 1/3.000 ; la nicotine est précipitée à 1/6.000 de ses solutions acidulées par SO^4H^2. Dans les mêmes conditions, l'atropine à 1/1.800, la cocaïne 1/20.000, la pilocarpine 1/6.000, la spartéine 1/150.000.

Ce réactif a aussi été proposé pour le dosage des alcaloïdes. La façon différente dont il se comporte avec chacun d'eux rend son utilisation difficile pour ne pas dire impossible.

V. — Réactif de de Vry-Sonnenschein.

En 1854, à la Société de Pharmacie, une commission composée de MM. Chatin, Deschamps d'Avrillon et Réveil donnait un rapport détaillé sur une communication du professeur de Vry de Rotterdam (98), qur avait trait à la découverte d'un nouveau réactif des bases organiques. A vrai dire, ce réactif n'était pas inconnu, il était même dès ce moment employé à constater la présence de l'ammoniaque.

De Vry signalait sa propriété de déceler toutes les bases organiques en général. Voici comment d'après ses indications on l'obtient :

« On mêle le molybdate d'ammoniaque avec une grande quantité d'acide azotique. La solution mélangée avec l'acide phosphorique donne un précipité jaune caractéristique de cet acide et de l'acide arsénique. Ce précipité est composé de phospho-molybdate d'ammoniaque ; chauffé, il perd de l'ammoniaque et devient bleu. Si on traite le résidu par l'acide azotique, on l'oxyde et le produit ainsi obtenu est dissous dans l'acide chlorhydrique. »

(98) De Vry. *Journal Pharm. et Chim.*, 3e série, t. XXVI, page 219, 1894.

C'est cette solution qui avait été employée comme réactif de l'ammoniaque et des sels ammoniacaux, et que de Vry proposait pour constater la présence d'alcalis organiques qui précipitent en jaune.

Tout en adressant ses compliments et ses remerciements à l'auteur, le rapporteur ne fut à son égard ni tendre ni indulgent. Voici d'ailleurs, telle qu'elle figure au Journal de Pharmacie, la conclusion de son rapport :

« Ce réactif ne paraît pas d'un grand secours, car il ne permet pas de distinguer les alcalis végétaux entre eux, et comme le tannin précipite en blanc jaunâtre toutes les bases organiques, encore faut-il que les liqueurs soient suffisamment concentrées. »

Cette appréciation me semble un peu sévère, et je me permettrai de dire que légèrement modifiée par Sonnenschein, la formule de de Vry devait nous donner un des meilleurs et des plus sensibles de tous les réactifs d'alcaloïdes.

En 1857, en effet, Sonnenschein faisait paraître une communication : « Sur un nouveau réactif d'alcaloïdes. »

Au cours de ce travail, il semble avoir méconnu ou ignoré les travaux de de Vry. Il se contente de constater « d'après les observations qui lui ont été communiquées », la propriété que possède l'acide phosphomolybdique de donner avec le sel ammoniacal, en solution acide un précipité.

Cette combinaison est reconnaissable à son insolubilité et les recherches qu'il effectua ultérieurement sur les relations de cet acide avec les autres corps cor--

(99) SONNENSCHEIN. *Liebig's Annalen d. Chem. u. Pharm.*, t. CIV, p. 45, 1857.

respondant à l'ammoniaque, lui permirent de constater qu'il se comportait avec ceux-ci d'une façon à peu près semblable.

J'emprunte à son mémoire la description de la formule qui pratiquement lui a donné les meilleurs résultats :

« On précipite une solution de molybdate d'ammoniaque par une solution de phosphate de soude. Ce précipité est, après lavage, dissous dans une solution de carbonate de soude. La liqueur ainsi obtenue est évaporée à sec et chauffée graduellement jusqu'à expulsion complète de l'ammoniaque. »

« La masse résiduelle est humectée avec de l'acide azotique, de façon à réoxyder l'acide molybdique réduit. On chauffe ensuite avec de l'eau et on ajoute de l'acide azotique, jusqu'à réaction franchement acide. Ce mélange est étendu d'un volume d'eau distillée tel qu'une partie de la masse saline précédemment obtenue donne dix parties de solution. »

Ainsi obtenu, le réactif a après filtration une belle couleur jaune d'or et doit être soigneusement maintenu à l'abri des vapeurs ammoniacales.

Les auteurs qui ont ensuite repris l'étude de ce réactif, ou de ses relations avec les bases organiques, en donnent une formule plus ou moins exacte.

Castoldi (100) la rapporte intégralement. Dragendorff (101), dans son manuel de toxicologie, simplifie ainsi la technique indiquée par Sonnenschein.

« Une solution azotique de molybdate d'ammoniaque

(100) Castoldi. *Reattivi è Reazioni*, p. 210, 1901.

(101) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e édit. franç., p. 164 1886.

est précipitée par une solution azotique de phosphate de sodium ; le précipité est lavé après vingt-quatre heures et redissous dans une solution de soude ; on évapore à siccité et on calcine jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'ammoniaque. Le résidu refroidi est dissous dans l'eau et l'on ajoute petit à petit de l'acide azotique, pour redissoudre le précipité qui s'est formé en premier lieu. » Denigès (102), sous le nom de de Vry-Sonnenschein, donne la même formule.

Schneller (103) indique un mode de préparation presque identique, qui est le suivant : « On dissout 10 gr. de molybdate d'ammoniaque dans 100 gr. d'eau distillée ; on ajoute 50 gr. d'acide azotique (D = 1.185) ; on laisse digérer plusieurs heures au bain-marie et on ajoute à la solution refroidie de l'acide phosphorique tant qu'il se produit un précipité. Le précipité de phosphomolybdate d'ammoniaque sera, après lavage, arrosé d'eau régale et chauffé jusqu'à défaut complet de l'ammoniaque, évaporé à sec et dissous dans 8 à 10 0/0 d'acide azotique. »

Le Dr Edmond Springer indique une formule identique à celle de Sonnenschein, mais propose de la remplacer plus simplement par une solution à 10 0/0 de phosphomolybdate de soude dans l'acide azotique.

Enfin dans le « Merk's Reagenzien-Verzeichniss » (105), le réactif de Sonnenschein est considéré comme une solution d'acide phosphomolybdique dans l'acide azotique à 30 p. 100.

Ce réactif, à quelque formule que l'on donne la préfé-

(102) Denigès. *Précis de chimie analytique*, 3e édit., p. 60. 1907.
(103) Schneller. *Reactionen u. Reagenzien*, t. I, p. 491, 1894.
(104) Springer. *Apoteker Zeitung*, t. XVII, p. 185, 1902.
(105) Merk's. *Reagenzien Verzeichniss*, p. 244, Berlin, 1908.

rence, est ordinairement connu sous le seul nom de Sonnenschein. On ne doit cependant pas oublier que, le premier, de Vry a recommandé son emploi pour la recherche des alcaloïdes. Aussi m'a-t-il paru plus équitable (et je n'ai fait en cela que suivre l'exemple de quelques auteurs) de l'indiquer sous le nom de réactif de de Vry-Sonnenschein.

De toutes les formules que je viens d'énumérer, celle de Sonnenschein se détache nettement par la complexité de sa préparation, aussi ne faut-il pas s'étonner que l'on ait essayé de la simplifier.

Je ne m'arrêterai point aux modifications peu importantes dont les auteurs ont utilisé comme Sonnenschein l'action réciproque d'un phosphate ou de l'acide phosphorique sur le molybdate d'ammoniaque. Leur raison d'être n'est justifiée, ni par une sensibilité plus grande à l'égard des alcaloïdes, ni par une simplification appréciable de la préparation. Beaucoup plus intéressantes sont à ce dernier point de vue les deux modifications suivantes : l'une, proposée par le Dr Edm. Springer, est une solution dans l'acide azotique de phosphomolybdate de soude du commerce ; l'autre, une solution d'acide phosphomolybdique dans l'acide azotique.

Obtenu par l'une ou l'autre de ces méthodes, le réactif précipite très bien les alcaloïdes de leurs solutions. Cependant on pourrait lui reprocher une sensibilité moindre qu'en prenant la formule de Sonnenschein.

Pour rechercher les alcaloïdes, il faut toujours opérer en milieu nettement acide, le réactif étant plus sensible qu'en milieu neutre. On dissout la substance à essayer dans l'acide chlorhydrique ou sulfurique étendu, et on ajoute goutte à goutte le réactif.

Avec tous les alcaloïdes, il donne des précipités amorphes, pulvérulents, floconneux ou volumineux, d'une couleur jaunâtre plus ou moins accentuée. En ce qui concerne cette coloration, je rappellerai ici que la Commission chargée de juger le travail de de Vry, lui avait fait grief de ce que son réactif ne permettait pas de distinguer les alcaloïdes entre eux. Sonnenschein (99) semble avoir voulu échapper à ce reproche, et il indique la couleur des précipités qui, suivant les alcaloïdes varie du jaune-clair au jaune-citron, jaune-soufre, jaune-orange, jaune-brun.

A propos des réactifs précédents, j'ai déjà signalé le danger que pouvait présenter un tel mode d'identification. Dans certains cas, cette coloration peut fournir une indication (il est difficile, par exemple, de confondre le précipité ocreux de brucine, avec les précipités blanc-jaunâtre de strychnine et de quinine), mais il ne faut pas oublier que la dilution des solutions, la présence de matières étrangères, peuvent faire varier cette couleur et être autant de causes d'erreur. Laissés en contact avec le réactif, les précipités peuvent se colorer plus ou moins rapidement en bleu ou en vert, par suite de la réduction de l'acide molybdique. Ils ne sont pas solubles ou difficilement, à la température ordinaire, dans l'alcool, l'éther, les acides minéraux étendus, l'acide phosphorique excepté. L'acide azotique concentré les dissout partiellement à l'ébullition, mais ils se déposent par refroidissement. Ils sont totalement insolubles dans cet acide étendu.

Les acides acétique et oxalique les dissolvent également à l'ébullition, mais, avec le premier, les alcaloïdes se séparent par refroidissement. Les acides tartrique et

citrique se comportent de même, toutefois, la réaction est accompagnée d'une réduction de l'acide molybdique. L'albumine, les peptones, les matières colorantes et un certain nombre de composés ammoniacaux sont précipités. La présence de vapeurs ammoniacales, vis-à-vis desquelles le réactif est très sensible, suffit à entraver sa conservation.

D'après mes observations, ce réactif donne encore un faible louche dans des solutions contenant seulement 1/12.000 de conine, 1/250.000 de nicotine, 1/10.000 de pilocarpine, 1/300.000 de spartéine, 1/31.000 d'atropine et 1/200.000 de cocaïne.

Il présente encore une particularité intéressante : les précipités obtenus peuvent, dans certaines conditions et pour certains alcaloïdes, donner des réactions colorées comme l'ont montré Struve (106) et Jungmann (107).

Mayer (108) l'a employé pour mettre en évidence les alcaloïdes dans les préparations officinales.

D'après Sonnenschein (99), on peut régénérer facilement l'alcaloïde des précipités ; il cite différents cas, dans lesquels, en vue d'une recherche médico-légale, il s'est servi de ce réactif pour isoler un alcaloïde des matières étrangères. Voici comment il recommande d'opérer :

« Le mélange à examiner est épuisé par de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. La solution obtenue est amenée à consistance sirupeuse, par une évaporation à

(106) Struve. *Zeitschr. fr. analyt. Chem.*, t. XII, p. 174, 1873.

(107) Jungmann. *American Journal of Pharmacy* (Philadelphie), t. XLIII, p. 267, 1871 et *Real Enzyclopédie d. Gesammt. Pharm.*, t. VII, p. 170. Edit. 1906.

(108) Mayer. *Proceedings of the Americ. Pharmac. Assoc.* (Philadelphie), t. X, p. 229. 1862.

30°; on filtre et traite par un excès d'acide phosphomolybdique, on sépare le précipité qui se forme, on le lave avec de l'eau contenant un peu de réactif et d'acide azotique, puis on l'introduit dans un ballon. Après addition d'un léger excès de baryte caustique, on chauffe ; les produits de l'opération sont dirigés, au moyen d'un tube abducteur, dans un récipient contenant de l'acide chlorhydrique. Si la base organique est volatile, elle se retrouvera dans le récipient ; si au contraire elle est fixe, on commence à neutraliser le résidu au moyen d'un courant de gaz carbonique, puis on épuise par de l'alcool concentré, qui dissout l'alcaloïde et permet de l'obtenir. »

VI. — Réactif de Scheibler.

Très voisin, comme propriétés et comme actions envers les alcaloïdes du réactif phosphomolybdique, le réactif de Scheibler, ou réactif phosphotungstique, lui est cependant de beaucoup supérieur en sensibilité.

On a également admis jusqu'ici que ce réactif avait d'abord été employé pour la première fois, vers 1861, par Scheibler à l'état d'acide métatungstique ou de métatungstates, et seulement vers 1872 à l'état de phosphotungstates.

Au cours de mes recherches bibliographiques, j'ai été surpris de trouver dans le journal « Archiv. der Pharmacie » de 1858, une note intitulée : « Le phosphotungstate de soude, réactif des alcaloïdes » (109). Ce n'était là que le résumé, avec commentaires, d'une note de Scheibler parue dans un journal, dont je n'ai pu retrouver la trace : « Bl. für Hand. und Gewbe, n° 37, 1857. » J'ai été surtout étonné que Scheibler lui-même dans ses travaux ultérieurs, n'ait point mentionné ces premiers essais. Quoiqu'il en soit, dès ce moment, ce réactif fut jugé

(109). Scheiblber. *Archiv. d. Pharm.*, t. CXLV, p. 182, 1858.

excellent, si j'en crois l'article dont je donne ici la traduction : « Quelques journaux de Berlin ont commenté en peu de mots une découverte d'un chimiste de Königsberg, Scheibler, découverte qui, si elle était vérifiée pratiquement, serait très importante. La note suivante est empruntée à un travail de Scheibler, qui doit paraître dans « Erdmann's Journal für pratische chemie » (110) :

« Scheibler s'est depuis longtemps occupé des combinaisons salines des acides phosphoriques et tungstiques. Il a obtenu une solution du sel de soude de cet acide double, en mélangeant du tungstate de soude avec de l'acide phosphorique officinal. Cette solution est un excellent réactif de tous les alcaloïdes qui sont précipités en flocons insolubles de leurs solutions acidulées. La sensibilité est si grande que 1/200.000 de strychnine donne encore un louche net ; à la dilution de 1/40.000 le précipité est encore filtrable. »

« Non seulement Scheibler croit que ce réactif est excellent pour isoler les principes toxiques des plantes, mais encore, d'après les expériences faites sur des chiens, que c'est un excellent contre-poison. »

D'après cela on pourrait croire que, dès cette époque, Scheibler avait reconnu l'existence du phosphotungstate de soude, et qu'il avait attribué à ce corps la propriété de précipiter les alcaloïdes.

Or, comme nous allons le voir par la suite, il découle des travaux de Scheibler que ce n'est que vers 1872, qu'il découvrit les acides phosphotungstiques, et qu'il détermina leur rôle dans les combinaisons alcaloïdiques.

(110) Je n'ai pu trouver aucune publication sur ce sujet dans le journal indiqué.

En 1860 (111), dans une étude approfondie sur les sels d'acide tungstique, il relate le pouvoir précipitant de l'acide métatungstique envers les alcaloïdes et son utilisation comme réactif.

Devant les difficultés de préparer cet acide métatungstique, il déclare qu'on peut employer un de ses sels acidulés par un acide minéral, ou bien le tungstate de soude ordinaire, traité à l'ébullition par l'acide phosphorique.

Il explique le rôle de l'acide phosphorique en disant que : « *A tout sel ordinaire de l'acide tungstique, il enlève une partie de la base et donne un sel d'acide métatungstique.* » Ce n'est que le 8 août 1872 (112), à l'assemblée des naturalistes et médecins allemands tenue à Leipzig, qu'il déclare considérer le mélange acide tungstique — acide phosphorique comme un acide double, l'acide phosphotungstique.

Il obtient deux acides phosphotungstiques différents, suivant qu'il prend comme point de départ le tungstate acide de sodium ou le tungstate neutre.

Lorsqu'on dissout l'un de ces deux sels dans l'eau bouillante avec la moitié de son poids d'acide phosphorique (D = 1.13), on obtient après quelques jours de beaux cristaux du sel de sodium.

La solution de phosphotungstate de sodium ainsi obtenue, traitée par le chlorure de baryum, fournit un sel barytique peu soluble qui, lavé à l'eau et décom-

(111) Scheibler. *Journal f. pratische Chemie*, t. LXXX, p. 211. 1860.

(112) Scheibler. *Tageblatt der 45 Versamml. deut. Naturfoscher und Aertze in Leipzig*, t. XII, 8 août 1872 et *Bullet. Soc. Chim.*, 2e série, t. XIX, p. 23. 1873.

posé par l'acide sulfurique, fournit l'acide correspondant qui cristallise magnifiquement par la concentration.

La solution du sel double, obtenu à partir du tungstate neutre de sodium ou de l'acide phosphotungstique correspondant comme nous venons de le voir, constitue le réactif auquel Scheibler a donné la préférence.

Moreigne (113), dans une thèse intitulée : « Dosage de quelques éléments de l'urine », signale qu'il a utilisé, comme agent de défécation, le réactif phosphotungstique commercial , employé pour la précipitation des alcaloïdes.

Plus tard, en 1898, poursuivant ses recherches, il s'aperçut que ce réactif manquait de sensibilité, il reconnut alors que pour obtenir de bons résultats on devait le préparer soi-même (113 bis). Il conseille d'opérer de la façon suivante :

« On dissout 20 gr. de tungstate de soude pur, cristallisé, et 2 gr. 35 d'acide phosphorique cristallisé, ou encore 10 gr. de solution d'acide phosphorique de densité 1,13, dans 100 grammes d'eau distillée. On maintient le mélange en ébullition, pendant vingt minutes environ, en remplaçant l'eau évaporée. La liqueur étant devenue alcaline, on l'acidule par l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction nettement acide et on filtre après repos. »

Schneller (114), indique les modes de préparation suivants :

1° « On fait bouillir le tungstate de soude avec une

(113) Moreigne. Thèse Doct. en méd., p. 156. Paris, 1895.

(113 *bis*) Moreigne. *Journ. Pharm. et Chim.*, série 6, t. VIII, p. 198 (note 3), 1898.

(114) Schneller. *Reactionen u. Reagenzien*, t. I., p. 449. 1894.

égale partie d'acide phosphorique (D=1,13) et de l'eau ; on précipite la solution obtenue par du chlorure de baryum ; le précipité que l'on obtient ainsi est dissout avec de l'acide chlorhydrique chaud, étendu, et on évapore. »

2° D'après d'autres données on dissout :

« 100 gr. de tungstate de soude et 60-80 gr. de phosphate de soude dans 500 cm³ d'eau, puis on acidule avec de l'acide azotique. »

Le Dr Ed. Springer (115) emploie indifféremment la solution d'acide métatungstique ou de métatungstate de soude. Il prépare encore le réactif en additionnant la solution de tungstate de soude d'acide phosphorique officinal. Roche (116) le fait préparer en dissolvant 200 gr. de tungstate de soude et 150 gr. de phosphate de soude, acidulant fortement par l'acide azotique et complétant à un litre.

Castoldi (117) donne la même formule que Scheibler ; dans le « Merk's Reagenzien Verzeichniss », on trouve que c'est un mélange de solution de tungstate de soude avec de l'acide phosphorique à 25 0/0.

Enfin le Codex (119) de 1908, conseille le mode opératoire suivant :

« Dissolvez dans 20 gr. d'eau distillée 4 gr. de tungstate de sodium cristallisé ; lorsque la dissolution sera complète, ajoutez 1 gr. d'acide phosphorique officinal. »

Plusieurs auteurs se sont trouvés d'accord pour n'ac-

(115) Springer. *Apoteker Zeitung*, t. XVII, p. 186. 1902.

(116) Roche. *Formul. génér. des Réactions et Réactifs*, p. 291. 1905.

(117) Castoldi. *Reattivi è Reazioni*, p. 200. 1901.

(118) Merk's *Reagenzien Verzeichniss*, p. 230. 1908.

(119) *Codex medicamentarius gallicus*, p. 854. 1908.

corder à ce réactif aucune supériorité sur celui de de Vry-Sonnenschein avec lequel il présente tant d'analogies. Les expériences que j'ai effectuées me permettent de contredire leurs assertions. Effectivement, le réactif préparé suivant l'une des formules que j'ai indiquées est d'une sensibilité inférieure à l'acide phosphomolybdique.

Pour ma part, j'ai employé et je recommande comme réactif une solution à 10 0/0 de phosphotungstate de soude du commerce. Les résultats obtenus dans ces conditions égalent ceux des réactifs les plus sensibles. Néanmoins, quelle que soit la formule à laquelle on donne la préférence, la réaction du milieu où s'effectue la précipitation a son importance.

Les recherches ne doivent être effectuées qu'en présence d'acide libre, l'acide chlorhydrique étant préférable à l'acide sulfurique qui dissout légèrement les précipités.

Les précipités, tout d'abord volumineux et floconneux, prennent peu à peu plus de densité quand on les abandonne au repos. On peut les laver sans inconvénient à l'eau légèrement acidulée.

L'action comparée des réactifs obtenus par les divers modes de préparations sur quelques alcaloïdes me permet de justifier mes préférences.

Tandis que l'acide métatungstique ou son sel de sodium, déterminent un précipité dans des solutions de conine à 1/4.000, la solution de phosphotungstate de soude de Moreigne à 1/7.000, mon réactif me permet encore de déceler cet alcaloïde à des dilutions de 1/10.000. Avec la nicotine on a des différences plus grandes encore variant de 1/100.000 à 1/600.000.

J'ai pu mettre en évidence la présence de la pilocarpine dans des solutions à 1/100.000 ; de la spartéine à 1/1.100.000 ; de l'atropine, 1/80.000 ; de la cocaïne, 1/400.000.

Il est à remarquer que comme les précédents, ce réactif précipite des corps autres que les alcaloïdes.

L'acide urique, la créatine, la xanthine, l'albumine, les peptones, les sels ammoniacaux sont précipités en milieu acide.

Il est sans action sur l'urée, circonstance que Moreigne a pu utiliser pour effectuer le dosage de ce corps dans l'urine après élimination des autres matières azotées.

Enfin, d'après Scheibler (112) : « Le réactif ne se prête guère à la purification des alcaloïdes, car il précipite en même temps les matières colorantes et pectiques. Cependant ces dernières étant précipitées en premier lieu, on peut opérer par précipitations fractionnées. Pour séparer les bases, on traite le précipité par la baryte ou la chaux qui laisse des phosphotungstates insolubles. »

VII. — Réactif silico-tungstique.

Bien qu'il appartienne à G. Bertrand d'avoir le pre mier étudié d'une façon très complète les combinai sons de l'acide silico-tungstique et des alcaloïdes, l'idée d'employer ce corps comme réactif est beaucoup plus ancienne.

D'ailleurs, dans son mémoire, Bertrand (120) indique qu'il a eu vaguement connaissance de travaux antérieurs. Je citerai ici ce qu'il dit à ce sujet : « J'ai trouvé, dans un compte rendu de la 4e réunion des naturalistes et médecins allemands, tenue à Hambourg en 1876, que Godeffroy avait déjà signalé la faible solubilité des combinaisons de l'acide silico-tungstique avec quelques alcaloïdes (atropine, cinchonine et quinine), et l'avait rapprochée de celle des silico-tungstates de cœsium et de rubidium, mais je n'ai pu malgré mes recherches, trouver aucun détail sur ces expériences. »

Plus heureux, j'ai pu me procurer l'original de Godeffroy, et je suis en mesure de compléter l'historique de cette question.

(120) Bertrand. *Bull. Sociét. Chimique*, 3e sér., t. XXI, p. 435, 1899.

En 1876, R. Godeffroy (121) publie dans les « Pharmaceutische Zeitschrifft für Rüssland » deux mémoires intitulés, l'un : « Sur quelques nouvelles réactions des alcaloïdes », l'autre : « Sur les silico-tungstates de cœsium et de rubidium. »

C'est dans le premier qu'il mentionne l'action de l'acide silico-tungstique sur les chlorhydrates de quinine, de cinchonine et d'atropine, et la très grande sensibilité du réactif.

D'ailleurs l'idée ne lui appartenait pas (comme il le reconnaît), d'avoir pensé employer ce corps pour de telles recherches, et je ne puis mieux faire que de reproduire la traduction de son texte :

« Dans une conversation avec le professeur Laubenheimer sur les réactions des alcaloïdes, il m'a indiqué que, quelques années auparavant, il avait obtenu dans des solutions très étendues de chlorhydrate de quinine, un précipité très net avec une solution aqueuse d'acide silico-tungstique. Puisque le Dr Laubenheimer n'a pas donné suite à l'étude de cette réaction, je me suis déterminé à l'étendre à d'autres alcaloïdes. »

Godeffroy a effectué la précipitation des alcaloïdes en solutions neutres ou faiblement acides ; voici d'ailleurs, d'après le mémoire original, les résultats qu'il a obtenus et les conclusions qu'il en tire :

« Une goutte d'une solution aqueuse d'acide silico-tungstique donne encore un précipité très net avec une solution renfermant seulement 0,004 0/0 de chlorhydrate de cinchonine. On peut encore observer un trouble très net en présence de 0.002 0/0, soit 1/50.000 de chlorhy-

(121) Godeffroy. *Pharmaceutische Zeitschrifft. f. Rüssland*, t. XV, p. 677, 1876.

drate de quinine. Une solution de chlorhydrate de cinchonine à 0.0005 0/0 soit 1/200.000 est encore louche. »

« On voit par là, que l'acide silico-tungstique est de beaucoup le plus sensible des réactifs d'alcaloïdes, puisqu'à de telles dilutions le chlorure de platine, l'iodo-mercurate de potassium, la solution iodo-iodurée et autres ne donnent plus rien. Les précipités obtenus sont plus ou moins solubles dans l'acide chlorhydrique concentré ; les alcalis caustiques les décomposent avec mise en liberté de l'alcaloïde.

Aussi est-ce à juste titre, que je puis donner la préférence à ce réactif pour les recherches médico-légales. »

En 1899, Bertrand (122) a repris cette question dans un mémoire intitulé : « Sur l'emploi de l'acide silico-tungstique comme réactif des alcaloïdes. » Il a déterminé d'une façon précise les conditions les plus favorables à la précipitation des alcaloïdes. Son réactif est une solution aqueuse à 5 0/0 d'acide silico-tungstique cristallisé ou du sel de sodium. Il a aussi employé le silico-tungstate de potassium à 10 0/0. L'acide silico-tungstique qu'il a employé correspond à la formule :

$$12\ TuO^3,\ SiO^2,\ 2\ H^2O.$$

Il le préparait tout d'abord d'après les indications données par Wyrouboff (123) dans son mémoire sur les silico-tungstates métalliques. Plus tard, il a employé

(122) Bertrand. *Bullet. Société Chimique*, 3e sér., t. XXI, p. 435. 1899.

(123) Wyrouboff. *Bullet. Société Franç. Mineralog.*, t. XIX, p. 407. 1896.

pour l'obtenir le procédé indiqué par Copaux (124). Voici ce procédé :

« On commence par préparer de la silice gélatineuse, en ajoutant de l'acide nitrique fort à une solution commerciale et légèrement diluée de silicate de soude, jusqu'à réaction rouge au tournesol. D'autre part, on dissout un certain poids de tungstate de soude, neutre et cristallisé, dans cinq fois son poids d'eau, et on acidule avec précaution, par l'acide nitrique à froid, jusqu'à ce que le précipité d'abord formé ne se redissolve plus que lentement. A ce liquide, on ajoute la silice délayée dans son eau-mère, et l'on porte le tout au bain-marie. A mesure que la température s'élève, l'acide tungstique subit une condensation moléculaire, libère une partie de l'alcali qu'il sature primitivement, et si le liquide n'avait au début qu'une acidité légère, on le voit prendre une réaction nettement alcaline. Il faut rétablir l'acidité par addition ménagée d'acide nitrique et prélever de temps en temps un essai du liquide, pour voir s'il précipite encore par addition d'acide chlorhydrique, comme le fait la solution d'un tungstate neutre ou d'un para-tungstate. Au bout d'une demi-heure ou trois-quarts d'heure, la liqueur n'est plus précipitable, la combinaison de la silice et de l'acide tungstique est achevée ; on filtre pour éliminer l'excès de silice. »

« Il reste à extraire des eaux filtrées l'acide silico-tungstique qu'elles renferment. La solution légèrement nitrique, refroidie, est placée dans une ampoule à décantation, puis additionnée d'éther et d'acide sulfurique au tiers, jusqu'à ce qu'elle se trouble par agitation et se sé-

(124) Copaux. *Bullet. Société Chimique*, 4e sér., t. III, p. 101. 1908.

pare en trois couches. A la partie supérieure nage l'éther en excès ; la couche moyenne contient les autres réactifs ; la combinaison éthérée d'acide silico-tungstique se rassemble à la partie inférieure. Lorsqu'elle s'est éclaircie par le repos, on l'introduit dans un ballon et on fait passer un courant de vapeur d'eau ; l'éther s'élimine, et il reste une solution concentrée d'acide silico-tungstique. »

Comme Javillier (125), l'a indiqué, depuis les travaux de Bertrand, l'acide silico-tungstique est fréquemment employé pour doser ou séparer les alcaloïdes, nous allons voir maintenant quelles sont les conditions les plus favorables pour l'emploi de ce réactif.

Le réactif silico-tungstique, présente sur les autres réactifs généraux d'alcaloïdes l'avantage d'une préparation facile et rapide. On l'obtient, par simple dissolution de 5 gr. d'acide silico-tungstique, de son sel de sodium ou de potassium dans 100 cm^3 d'eau distillée. Une concentration plus forte n'est pas intéressante pour les recherches qualitatives. Une bonne précaution consiste à préparer soi-même l'acide silico-tungstique destiné à la confection du réactif, car (du moins si j'en juge par ceux que j'ai eus entre les mains), les produits commerciaux sont loin d'être irréprochables. La préparation indiquée par Copaux et que j'ai reproduite dans l'historique de la question donne de très bons résultats.

Je n'ai pas grand chose à ajouter sur ce réactif à ce qui a été dit par Bertrand d'abord, et ensuite par les auteurs qui l'ont employé. J'emprunterai donc souvent, au cours de cette brève étude, aux diverses communica-

(125) Javillier. *Bull. des Sciences Pharmacologiques*, t. XVII, p. 315, 1910

tions publiées ; toutefois, il n'est pas de faits que j'avance sans les avoir moi-même méticuleusement vérifiés.

L'addition du réactif dans les solutions d'alcaloïdes, détermine des précipités généralement floconneux, quelquefois caillebottés, pulvérulents ou cristallins, parfois même un louche épais qui se rassemble très bien lorsqu'on le chauffe un peu. Blancs ou de couleur pâle, ces précipités sont insolubles ou presque dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau bouillante. J'ai pu constater que les silico-tungstates d'atropine, de pilocarpine et de nicotine se dissolvaient complètement à chaud pour se déposer par refroidissement.

Les précipités, chauffés au sein du liquide où il se sont formés, perdent de l'eau et donnent naissance à un hydrate inférieur. Aussi, quand on recherche un alcaloïde, est-il préférable de provoquer la formation de cet hydrate souvent plus visible que celui précipité à froid. C'est ainsi que certaines solutions d'alcaloïdes qui ne donnent à froid qu'un léger louche, laissent apparaître par refroidissement, lorsqu'elles ont été chauffées, un fin précipité.

L'acidité du milieu favorise la précipitation et augmente la sensibilité du réactif, qu'un excès d'acide diminue au contraire légèrement. Bertrand a déterminé cette sensibilité vis-à-vis de quelques alcaloïdes en opérant de la façon suivante : « A 5 cm^3 de solution alcaloïdique, on ajoute une à deux gouttes d'acide chlorhydrique à 1/10 et autant de réactif. » J'ai de mon côté refait ces expériences et voici les chiffres que j'ai trouvés: Conine 1/4.000 ; nicotine 1/500.000 ; pilocarpine 1/75.000 ; spartéine 1/600.000 ; atropine 1/40.000 ; cocaïne 1/300.000. Il est bien entendu qu'à ces dilutions on n'observe qu'un

louche excessivement faible, visible toutefois immédiatement ; quelques-uns de ces chiffres diffèrent notablement de ceux indiqués tout d'abord par Bertrand.

A la suite de travaux plus récents, effectués, seul et en collaboration avec Bertrand (126), sur les silico-tungstates de nicotine, conine, spartéine, atropine, Javillier (127), avait déjà reconnu la possibilité de reculer de beaucoup cette limite de sensibilité. A cette époque j'avais déjà commencé l'étude de l'action des réactifs généraux sur les alcaloïdes, et bien qu'ignorant les expériences de Javillier, j'étais arrivé de mon côté à des constations identiques. La réaction du milieu joue un grand rôle dans des déterminations de ce genre. Non seulement l'acidité favorise, comme nous l'avons déjà vu, la précipitation, mais il y a pour chaque alcaloïde un degré d'acidité correspondant à un maximum de sensibilité. Je prendrai comme exemple la nicotine, qui, d'après Bertrand et Javillier (126) : « donne encore, avec une solution de son tartrate au 1/200.000 additionnée de deux gouttes de réactif, un louche d'autant plus net que l'acidité est plus grande, avec un maximum pour une acidité d'environ 1/1.000 d'acide chlorhydrique ; un louche encore marqué et immédiat en présence de 1/2.000 du même acide — une simple opalescence en présence de 1/4.000 ; on n'obtient plus aucun trouble pour un taux d'acidité supérieur ».

Les précipités obtenus sont assez stables, et cependant attaqués par certains réactifs, les réactifs oxydants

(126) Bertrand et Javillier. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, t. XVI, p. 7. 1909.

(127) Javillier. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, tome XVII, p. 315. 1910.

entre autres. Ceci permet, comme l'a indiqué Bertrand, de les utiliser directement, pour effectuer les réactions colorées d'alcaloïdes.

Un certain nombre de glucosides : l'amygdaline, l'arbutine, la coniférine, la digitaline, l'esculine, l'onaboïne, la phloridzine et la salicine, ne donnent rien, ni en milieu neutre ni en milieu acide. De même, la picrotoxine, la quassine, la santonine, l'urée, l'asparagine, la leucine, la tyrosine, le tannin, la gomme arabique etc., etc. Par contre, le réactif est très sensible pour les matières albuminoïdes. Enfin, comme l'a démontré Javillier (128), en dehors des matières protéiques, l'acide silico-tungstique précipite un grand nombre de corps à propriétés basiques plus ou moins marquées, renfermant dans une chaîne cyclique, un ou plusieurs atomes d'azotes : stovaïne, urotropine, antipyrine, pyramidon, lysidine, pipérazine, etc. ».

En 1901, Ecalle (129), à appliqué la précipitation de l'aconitine à l'état de silico-tungstate au dosage de cet alcaloïde dans les préparations officinales.

En 1902-1903, Blancher (130) a dans le laboratoire de Bertrand établi une méthode de séparation de la strychnine et de la brucine et étudié à ce propos le silicotungstate de brucine.

Yvon (131), dans la même époque, a utilisé la précipitation des alcaloïdes des quinquinas à l'état de silico-

(128) Javillier. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, t. XIX. p. 70. 1912.

(129) Ecalle. *Journ. Pharm. et Chim.*, 6e sér., t. XIV, p. 97. 1901.

(130) Blancher. *Thèse Doct. Univ.*, Paris, 1903.

(131) Yvon. *Journal Ph. et Chim.*, 6e sér., t. XVIII, p. 151, 1902.

tungstates, pour les doser dans leurs préparations officinales.

En janvier 1909, Bertrand et Javillier ont étudié le silico-tungstate de nicotine, qu'ils ont obtenu dans certaines conditions en aiguilles cristallines. Ils ont, en outre, établi un procédé de dosage de cet alcaloïde à partir de l'acide silico-tungstique. Enfin, en juin 1910, Javillier (127) s'est servi de ce réactif pour effectuer les dosages de conicine, de spartéine, et d'atropine et en mai 1911, pour l'essai des nicotines commerciales. (132).

Un des principaux avantages du réactif est la facilité avec laquelle on peut régénérer l'alcaloïde des précipités. Ceux-ci sont en effet décomposés instantanément, même à froid, par les alcalis étendus, avec mise en liberté de l'alcaloïde qu'on isole par un dissolvant approprié (126).

(132) Javillier. *Bulletin des Sc. Pharmacologiques*, t. XVIII, p. 261. 1911.

VIII. — Sensibilités.

Dans l'étude que je viens de faire des réactifs généraux, je me suis trouvé tout naturellement amené à m'occuper de leur limite de sensibilité vis-à-vis de quelques alcaloïdes, dont j'ai étudié dans une autre partie les principales réactions caractéristiques. Cette question de sensibilité a, d'ailleurs, tenté tous ceux qui se sont occupés, soit des réactifs, soit des alcaloïdes, et a été l'objet de nombreuses communications. J'ai pu constater entre les divers résultats d'assez grandes différences. Ne mettant en doute ni la sincérité, ni l'habileté des auteurs, j'ai pensé qu'en dehors des formules employées pour le réactif, ce manque de concordance, pouvait tenir soit à la variété des modes opératoires, soit aux alcaloïdes eux-mêmes.

Mes déterminations ont été faites pour chaque réactif avec les formules que des observations antérieures m'ont permis de considérer comme les plus rationnelles, et de façon à pouvoir établir une comparaison de leur valeur respective. En outre, ces expériences ont été effectuées simultanément sur plusieurs échantillons de provenances diverses d'un même alcaloïde, en prenant

soin de rester rigoureusement dans les mêmes conditions. Dans certains cas, j'ai observé des différences notables qui peuvent peut-être fournir une indication sur le degré de pureté ou de toxicité des alcaloïdes. Pour chacun de ceux-ci j'ai préparé suivant leur degré de solubilité des solutions mères, dans l'eau distillée pure, solutions qui m'ont ultérieurement servi pour obtenir de plus grandes dilutions. Cependant, pour l'atropine et la cocaïne, dont les solubilités dans l'eau sont relativement faibles, j'ai effectué la solution au moyen d'aussi peu d'acide que possible; les solutions dans l'eau pure, ne m'ont, en effet, jamais donné de bons résultats, qu'elles fussent préparées, soit à chaud, soit à froid. Le titre des solutions d'atropine baissait avec le temps ; quant aux solutions de cocaïne, je n'ai jamais pu obtenir la même sensibilité avec la base libre, qu'avec la base salifiée. Ce fait est incontestablement dû à une décomposition qui s'effectue sous l'influence de l'eau ; cette décomposition est d'autant plus intense et se poursuit d'autant plus rapidement que la solution a été obtenue à une température plus élevée.

Pour obtenir les sensibilités, j'ai opéré de la façon suivante : dans un tube à essais, d'étroit diamètre, je verse 1 cm^3 de liqueur alcaloïdique (neutre ou acidulée suivant les cas), et j'ajoute le réactif. La dilution des liqueurs est poussée jusqu'à ce que l'addition d'une ou de plusieurs gouttes de réactif ne détermine plus qu'un louche aussi faible que possible et immédiatement visible.

Les solutions ont été acidulées par l'acide sulfurique pour les réactifs de Bouchardat, Marmé (une goutte d'acide concentré) et Dragendorff. En ce qui concerne ce

dernier, pour éviter des erreurs pouvant provenir des décompositions, il est nécessaire d'employer deux gouttes d'acide et au moins autant de réactif. Les réactifs de Mayer et de Valser sont employés en milieu neutre, ceux de de Vry-Sonnenschein et Scheibler, en milieu chlorhydrique (une à trois gouttes d'acide). Pour le réactif silico-tungstique, nous avons vu que pour chaque alcaloïde la sensibilité peut varier suivant le degré d'acidité des solutions ; je me suis servi d'acide chlorhydrique dilué à 1/20.

On trouvera dans le tableau suivant (p. 96) les résultats de mes observations (les lettres qui accompagnent les alcaloïdes désignent chacune un échantillon de provenance différente).

On peut voir d'après cet exposé que non seulement certains échantillons d'un même alcaloïde présentent parfois une grande différence de sensibilité, ce qui semble imputable surtout au degré de pureté, mais aussi que les réactifs généralement les plus sensibles ne conservent pas leurs supériorité pour tous les alcaloïdes.

Ce fait tient à la solubilité des produits formés, dont la composition peut varier comme nous l'avons vu, d'un corps à l'autre.

C'est ainsi que l'acide silico-tungstique, si sensible d'ordinaire, précipite la conine à des limites plus basses que les autres réactifs. La solution d'iodomercurate de potassium, formule Mayer, devient au contraire pour la spartéine, aussi sensible que celle préparée d'après les indications de Valser, alors que dans la majorité des cas elle lui est bien inférieure.

Sensibilités comparées des réactifs vis-à-vis de quelques alcaloïdes

Réactifs		Conine A.	Conine B.	Conine C.	Nicotine A.B.C.D.	Spartéine A. B.	Pilocarpine A B.	Atropine A B.	Atropine C.	Cocaïne A. B C
Bouchardat	En milieu neutre	1/20.000	1/26.000	1/40.000						
Bouchardat	milieu sulfurique, acide concentré	1/12.000	1/15 000	1/100 000	1/450 000	1/700 000	1/150 000	1/100.000	1/60.000	1/360.000
Valser	milieu neutre	1/5 000	1/6.000	1/22.000	1/200.000	1/1.500.000	1/100 000 plus visible au bout de quelques instants	1/55.000	1/35 000	1/500 000
Mayer	milieu neutre	1/1.800	1/2.500	1/4.000	1/10 000	1/1 500 000	1/35 000 au bout de quelq. instants 1/40 000	1/7.000	1/4 000	1/200.000
Dragendorff	milieu sulfurique, acide concentré	1/10 000	1/12.000	1/80 000	1/200.000	1/400.000 en milieu chlorhydr même résultat	1/50 000	1/30 000	1/24 000	1/300 000
Marmé	milieu neutre	1/1 500	1/2 500	1/4.000						
Marmé	milieu sulfurique, acide concentré	1/120	1/200	1/2 000	1/6 000	1/150 000	1/6.000	1/1 800	1/1.400	1/20.000
de Vry-Sonnenschein	milieu chlorhydrique, acide concentré	1/9 000	1/16 000	1/32 000	1/250 000	1/300.000	1/40.000	1/31.000	1/24.000	1/200 000
Scheibler	milieu chlorhydrique, acide concentré	1/6 000	1/10 000	1/30 000	1/600.000	1/1.100 000	1/100 000	1/80.000	1/60.000	1/400 000
Acide silicotungstique	milieu chlorhydrique, acide à 1/20e	1/3.500	1/5.000	1/8.000 au bout d'une minute 1/12.000	1/500.000	1/600.000	1/75.000	1/40 000	1/30 000	1/300 000

DEUXIEME PARTIE

Etude historique et critique des réactions particulières de quelques alcaloïdes

(Conine, Nicotine, Pilocarpine, Spartéine, Atropine et Cocaïne).

La deuxième partie de ce travail est consacrée à l'étude des réactions qui ont été proposées pour l'identification et la caractérisation de la conine, de la nicotine, de la spartéine, de la pilocarpine, de l'atropine et de la cocaïne.

Pour chacun de ces alcaloïdes, j'ai vérifié les réactions sur plusieurs échantillons de provenances diverses.

J'ai en outre repris et complété l'étude de quelques réactions microchimiques qui m'ont paru particulièrement intéressantes, et, à ce corps je rappellerai ici que Popoff (133), a déjà étudié les précipités obtenus avec l'acide picrique et les alcaloïdes. Il m'a paru utile de remplacer les dessins qu'il en donne par des microphotographies qui rendent plus fidèlement l'aspect caractéristique des réactions.

Bien qu'il ait mentionné que les réactions pouvaient s'effectuer directement sur une lame de microscope, Popoff a fait ses précipitations dans un verre de montre et examiné ensuite les cristaux ainsi obtenus.

Le grossissement qu'il indique (40 à 50 fois), ne peut d'ailleurs que confirmer ce fait. En ce qui me concerne, j'ai toujours opéré directement, sur une lame porte-

(133) Popoff. *Documents sur les travaux du laboratoire de toxicologie* (Brouardel et Ogier), p. 203. Paris, 1891.


BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE
PARIS

objet, circonstance qui me paraît préférable, surtout lorsqu'on ne dispose que de très peu de substance. Mes photographies ont été obtenues dans ces conditions.

Toutefois, l'utilisation de ces réactions exige une connaissance profonde de la question. Certains précipités (notamment, comme nous le verrons plus loin, parmi les alcaloïdes que j'ai étudiés, ceux de pilocarpine), peuvent se présenter sous les aspects les plus différents.

De plus, on devra étudier avec soin les diverses formes que peut prendre l'acide picrique et qui pourraient être une cause d'erreur, tant elles ressemblent parfois aux picrates eux-mêmes.

---

1. — Conine.

Eau. — La conine possède une solubilité moins grande dans l'eau chaude que dans l'eau froide. Aussi peut-on utiliser cette particularité pour sa caractérisation. Une solution aqueuse limpide de conine se trouble quand on la chauffe légèrement.

Phénolphtaléine. — La conine en solution étendue dans l'eau ou dans l'alcool étendu (D = 0,950), donne une réaction alcaline très nette, en présence d'une solution alcoolique de phtaléine au phénol.

Chlore. — Quand on fait agir le chlore gazeux sur des traces de conine, on a un abondant dégagement de fumées blanches et formation de cristaux incolores, ou légèrement jaunâtres ; cette réaction très nette avec les échantillons A et B, l'est beaucoup moins avec la conine C.

Les cristaux obtenus, insolubles dans l'éther, solubles dans l'alcool, présentent tous les caractères du chlorhydrate de conine. Traités par l'eau distillée dans le tube où s'est effectuée l'expérience, on obtient non une solution limpide comme on pourrait s'y attendre, mais un liquide opalescent, qui laisse déposer peu à peu des gouttelettes huileuses ; cette séparation s'effectue rapi-

dement avec les conines A et B, tandis que la conine C conserve un aspect identique, même après plusieurs jours. Cette réaction due à la présence de l'excès de chlore, qui se dissout dans l'eau, peut être obtenue d'une façon beaucoup plus simple, par addition d'eau de chlore saturée à une solution concentrée de conine. Si au lieu d'essayer de dissoudre les cristaux obtenus dans ces conditions, on les chauffe en présence d'un excès de chlore gazeux, on a un nouveau dégagement de fumées blanches et l'alcaloïde se détruit en s'enflammant. Cette réaction particulièrement vive, avec l'échantillon A, moins avec B, s'effectue plus lentement encore avec la conine C, qui subit du reste une résinification partielle. On a bien indiqué une coloration rouge dûe à l'action du chlore, mais je n'ai jamais pu l'obtenir. Cette coloration très sensible, par contre, pour la nicotine, permet d'ailleurs de différencier les deux alcaloïdes.

Acide chlorhydrique. — Si on répète la même expérience en employant au lieu de chlore l'acide chlorhydrique gazeux et sec, on a une réaction identique mais beaucoup plus rapide, marquée par un abondant dégagement de fumées blanches et l'apparition immédiate de cristaux incolores; la conine C est toutefois transformée beaucoup plus lentement. Cette réaction est si sensible que les vapeurs dégagées par l'acide ordinaire suffisent à la produire. Cette facilité avec laquelle, en présence seulement de traces seulement d'acide, la conine peut former son chlorhydrate, est, à mon avis, la réaction la plus caractéristique de cet alcaloïde. L'aspect des cristaux et leur action sur la lumière polarisée favoriseront encore leur identification.

On les obtiendra avec succès de la manière suivante : Sur une lame porte-objet on met, à l'aide d'un tube capillaire, une trace d'alcaloïde et une goutte d'acide chlorhydrique. On évapore prudemment. On reprend ensuite par une goutte d'eau et on laisse cristalliser. Si on examine au microscope (grossissement 150 diamètres), on observe des aiguilles prismatiques très nettes. (Figures I et II. Planche I).

On a signalé aussi diverses colorations produites par l'acide chlorhydrique employé à l'état gazeux (coloration rouge, puis bleu-indigo) (134), ou en solution de densité 1, 2 (coloration bleu-verdâtre) (135). Je n'ai jamais pu, dans mes nombreux essais, les obtenir plus ou moins directement ; un seul échantillon (conine C), m'a donné, en opérant dans les conditions que je vais indiquer, une coloration verdâtre. Si on traite, dans un tube à essai, un peu de conine par un courant de gaz chlorhydrique, on obtient, en chauffant légèrement en présence d'un excès d'acide, une coloration jaunâtre qui passe ensuite au vert. L'action de la solution d'acide chlorhydrique est bien moins sensible, encore faut-il évaporer très prudemment le mélange d'alcaloïde et d'acide.

Oxychlorure de carbone. — On obtient une réaction analogue, et sur des traces seulement de substance, en substituant à l'acide chlorhydrique, l'oxychlorure de carbone : on introduit dans un tube à essai, au moyen d'un tube capillaire, une quantité aussi petite que possible de conine ; on dirige dans le tube un courant d'oxy-

(134) Tardieu. *Etude médico-légale de l'empoisonnement*, p. 812. Paris, 1867.

(135) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e édit. franç., p. 373. Paris, 1886.

chlorure de carbone en chauffant légèrement la solution de ce gaz dans le toluène. L'alcaloïde prend tout d'abord une teinte légèrement brunâtre, et si on chauffe modérément l'endroit où il se trouve, une belle coloration verte. Avec les conines A et B je n'ai eu aucun résultat. Cette réaction peut être en certains cas de quelque utilité, car aucun alcaloïde n'agit semblablement ; il ne faut pas oublier cependant qu'elle ne se produit qu'avec des corps impurs.

Acide sulfurique. — L'acide sulfurique pur, concentré ou dilué, ne donne pas avec la conine quelle qu'elle soit, de réaction caractéristique. J'ai pu observer, et seulement à chaud, une coloration rouge jaunâtre qui par la suite vire au brun et non au vert comme on l'a parfois indiqué.

Acide picrique. Acide picrolonique. — Ces deux corps ne précipitent la conine qu'en solution concentrée. Je n'ai pu obtenir microchimiquement de précipités cristallisés.

Brome. — Exposée aux vapeurs de brome, la conine donne, comme le chlore, une masse cristalline blanchâtre.

Iode. — D'après Liebermann (136), l'iode dissous dans l'iodure de potassium, permet de caractériser la conine. Il opère de la façon suivante : à une solution aqueuse de conine placée sur un verre de montre, on ajoute le réactif ; on observe alors, à côté de stries jaunes et brunes, des stries violettes. Cette réaction, nullement

(136) Liebermann. *Berichte d. deust. Chem. Gesellch.*, t. IX, page 154. 1876.

caractéristique, s'effectue d'une façon plus ou moins nette, et est d'ailleurs commune à beaucoup d'autres alcaloïdes.

Acide phosphorique. — Arnold (137) a indiqué une réaction qui, d'après lui, permettrait de déceler la conine et même de la différencier de la nicotine. Voici en quoi elle consiste : « Quand on chauffe lentement, au bain-marie, pendant environ dix minutes, un peu d'alcaloïde en présence d'acide phosphorique de consistance sirupeuse, on observe une coloration verte ou bleu-verdâtre. On peut aussi évaporer le mélange jusqu'à siccité sur une toute petite flamme. »

Je n'ai pu observer cette coloration qu'avec un seul échantillon de conine (C). Identique à celles que fournissent l'acide chlorhydrique et l'oxychlorure de carbone, elle est moins sensible et dûe également à des impuretés. La nicotine dans les mêmes conditions m'a donné une coloration rouge-cerise.

Iodoplatinate de potassium. — Cette réaction a été indiquée par Selmi (138). Voici en quoi elle consiste : « Si à une solution de conine ou de nicotine, on ajoute une solution d'iodoplatinate de potassium, il se forme un précipité noir. En présence de 50 0/0 d'acide acétique, la conine n'est pas précipitée. »

J'ai remarqué que lorsqu'on ajoute le réactif à la solution aqueuse de base libre, il est immédiatement décoloré ; un excès est nécessaire pour obtenir un précipité qui ne se forme d'ailleurs qu'au bout de quelques se-

(137) Arnold. *Archiv. d. Pharmac.*, t. CCXX, p. 561, 1882.
(138) Selmi. *Gazetta Chimica Italiana*, t. V, p. 255, 1875.

condes. Avec l'alcaloïde salifié, la précipitation est immédiate. Le précipité que j'ai obtenu est brun et non noir comme l'indique Selmi, par contre il est soluble dans l'acide acétique dont la présence empêche sa formation.

Ce réactif peu sensible pour cet alcaloïde donne, comme nous le verrons plus tard, une réaction assez nette avec la nicotine.

Sulfocyanure de platine et de potassium. — En ajoutant une solution de sulfocyanure de platine et de potassium à 5 0/0 à un sel de conine en dissolution dans l'eau, Guareschi (139) a obtenu un précipité rouge huileux.

Cette réaction qui permet de différencier la conine de la nicotine, dont le précipité est cristallin, ne peut s'effectuer avec la base libre. Dans ce dernier cas il faut, comme je l'ai remarqué, avoir soin d'aciduler légèrement la liqueur par de l'acide chlorhydrique. La sensibilité de cette réaction est faible, elle varie suivant les conines de 1/300 à 1/1.000.

Sulfate de cuivre. — Melzer (140), à qui cette réaction est dûe, conseille d'opérer de la façon suivante : « A une solution alcoolique de conine, on ajoute quelques gouttes de sulfure de carbone, et après quelques instants une solution de sulfate de cuivre dans l'eau distillée à 1/200. Selon la concentration de la solution alcaloïdique, il se forme un précipité ou une coloration, variant du jaune au brun-foncé. »

(139) Guareschi et Kunz Krause. *Alkaloïdes*, p. 238. Berlin, 1896.
(140) Melzer. *Revue intern. d. Falsif.*, t. XII, p. 95. 1899.

(Cette réaction encore sensible avec des solutions au 1/10.000 exige quelques précautions. La présence d'alcool est nécessaire. En effet, mis en contact avec l'alcaloïde pur, le sulfure de carbone agit violemment en dégageant beaucoup de chaleur ; la masse s'épaissit et se colore en jaune. D'autre part, un excès de sulfate de cuivre est préjudiciable à la sensibilité de la réaction (deux à trois gouttes sont suffisantes).

Perchlorure de fer. — Le perchlorure de fer (140) ordinaire en solution à 1 0/0 dans les mêmes conditions, donne une coloration identique. La nicotine prend une teinte jaune qui permet de la différencier.

Nitroprussiate de soude. — Gabutti (141) a caractérisé la conine en ajoutant à sa solution aqueuse une solution étendue de nitroprussiate de soude. Le mélange se colore en rouge groseille, puis, peu à peu, en jaune. Si on chauffe, la coloration disparaît pour réapparaître par refroidissement ; les acides la détruisent.

Cette réaction s'effectue parfaitement et est particulièrement nette. En solution alcoolique on ne peut l'obtenir ; en solution éthérée les résultats ne sont pas satisfaisants. L'écueil à éviter réside dans la concentration de la solution de nitroprussiate de soude, dont la couleur pourrait masquer celle de la réaction. Dans les analyses toxicologiques, où l'on n'a souvent que de très petites quantités d'alcaloïde, il est préférable d'opérer comme je vais l'indiquer :

Sur un couvercle de creuset, on met une trace d'al-

(141) Gabutti. *Bollet. Chim. farm.*, 8 avril 1906, d'après *Journ. Pharm. et Chim.*, 6e sér., t. XXIV, p. 423. 1906.

caloïde et une goutte de réactif ; déjà, à froid, on observe nettement la coloration caractéristique, qui augmente lorsqu'on chauffe doucement, pour disparaître par une plus grande élévation de température.

Les trois conines que j'ai essayées m'ont donné cette réaction, cependant avec l'échantillon C, j'ai obtenu une coloration beaucoup plus nette.

Permanganate de potasse. — Vitali et Stroppa (142)) ont proposé comme réactif l'emploi d'une solution de 1 gr. de permanganate de potasse dans 200 cm³ d'acide sulfurique concentré, dont la couleur verte vire au violet en présence de la conine.

Cette réaction ne présente aucun intérêt. La spartéine, la cocaïne, la pilocarpine la donnent également. L'atropine après peu de temps, décolore complètement le réactif. Avec la nicotine on a une réaction assez violente ; on remarque d'abord un dégagement abondant de fumées blanches, puis au bout de quelques instants une coloration violacée qui devient ensuite nettement violette.

Acide trichloracétique. — Les mêmes auteurs (142) ont signalé l'action de l'acide trichloracétique qui produit dans des solutions de conine un trouble soluble dans un excès. Comme la précédente, cette réaction est fournie par d'autres alcaloïdes, la nicotine notamment.

Reichard (143) a encore indiqué un certain nombre de réactions, aucune ne m'a paru suffisamment carac-

(142) Vitali et Stroppa. *Bollet. Chim. farm.*, t. XXXIX, p. 221. 1900; d'après *Chemik. Zeitung Repert.*, t. XV, p. 170, 1900.

téristique. Plusieurs nécessitent des quantités de substances telles qu'elles ne sont plus intéressantes ; d'autre part leur réalisation est parfois difficultueuse.

En résumé, l'odeur de la conine, la facilité avec laquelle l'acide chlorhydrique la transforme en chlorhydrate, l'examen microscopique des cristaux ainsi obtenus, et, jusqu'à nouvel ordre, l'action du nitroprussiate de soude sont les seuls caractères qui permettent d'identifier cet alcaloïde.

(143) Reichard. *Pharmc. Zentralh.*, t. XLVI, pages 252, 309 385. 1905.

II. — Nicotine.

Phénolphtaléine. — L'addition d'une solution alcoolique de phénolphtaléine dans les solutions aqueuses de nicotine détermine une coloration rose très nette, moins intense toutefois que celle de la conine. Aussi ai je été étonné de trouver dans certains ouvrages que la nicotine était sans action sur ce réactif et que cette propriété pouvait servir à différencier ces deux alcaloïdes.

Je crois qu'il n'y a là qu'une mauvaise interprétation d'une particularité indiquée par Heut (144). Voici ce que cet auteur à constaté : « Si à une solution de nicotine dans l'alcool étendu (D = 0,950 — 0,960), on ajoute une goutte d'une solution alcoolique de phénophtaléine, on n'observe aucun changement, tandis qu'une solution de conine dans les mêmes conditions donne une coloration rouge. On peut mettre plus nettement encore en évidence cette différente manière de se comporter des deux alcaloïdes par le fait suivant. Quand on ajoute à une solution aqueuse de nicotine la solution de phénolphtaléine, on a une coloration rouge qui disparaît si on ajoute du chloroforme tandis qu'avec la conine elle reste persistante. »

(144) Heut. *Archiv. d. Pharm.*, t. CCXXXI, p. 376. 1893.

En ce qui concerne ce dernier fait, je ne suis nullement d'accord avec l'auteur ; j'ai essayé de répéter son expérience, mais le chloroforme a décoloré aussi bien la solution de conine que celle de nicotine. On ne peut attribuer ce résultat contradictoire à l'acidité possible du chloroforme employé, puisqu'une addition suffisante d'eau distillée neutre fait réapparaître la coloration. Je suis plus disposé à croire que le chloroforme, comme Leroy l'a constaté pour l'alcool, peut fausser les indications des réactifs colorés.

Dans un travail intitulé : « Recherches thermochimiques sur les alcaloïdes de l'opium. » Leroy (145) a étudié la façon dont ces corps se comportaient en présence des réactifs colorés. L'un deux, la codéine, se comporte vis-à-vis de la phénolphtaléine absolument comme la nicotine. Voici les conclusions de ses observations :

1° Les réactifs colorés ne donnent de résultats corrects qu'en présence de l'eau. L'emploi d'un autre dissolvant, en particulier l'alcool, peut produire des perturbations profondes dans leurs indications.

2° L'action des bases sur les réactifs colorés dépend de la force de ces bases, force qui est mesurée par la chaleur de formation de leurs sels (Ex. chlorhydrate).

La phtaléine n'est sensible qu'à l'action des bases dont le chlorhydrate est formé par un dégagement de chaleur supérieur à 29-30 cal.

On peut mettre très facilement en évidence l'alcalinité des alcaloïdes liquides ou solides en suivant les conseils de Fluckiger (146) : « Un peu d'alcaloïde est placé sur

(145) Leroy. *Annales de Chim. et Physique*, 7e sér., t. XXI, p. 121 et 141. 1900.

du papier à la pénolphtaléine ; en ajoutant une goutte d'alcool absolu on n'observe aucune coloration, l'addition d'une goutte d'eau détermine une coloration rouge.

Chlore. — L'action du chlore sur la nicotine est une des réactions les plus caractéristiques de cet alcaloïde. Si sur une trace de nicotine on fait passer un courant de chlore, on a aussitôt une masse rouge pâteuse de coloration magnifique. Elle se liquéfie peu à peu au contact de l'air, et ne présente aucun aspect cristallin. Si on la chauffe en présence d'un excès de chlore, elle se détruit en s'enflammant. On a reproché à cette réaction de n'être pas sensible, je l'ai cependant obtenue avec très peu de substance. On pourra augmenter encore cette sensibilité en reprenant le résidu par l'alcool qui le dissout en se colorant.

Eau de chlore. — L'eau de chlore versée dans les solutions assez concentrées de nicotine produit un précipité blanc, soluble dans l'acide chlorhydrique.

Acide chlorhydrique.— L'acide chlorhydrique gazeux est sans action sur la nicotine. Si on chauffe prudemment trois à quatre gouttes d'acide de densité, 1,2 avec une goutte d'alcaloïde, on observe une coloration rose. L'addition après refroidissement d'une goutte d'acide azotique de densité 1,3, détermine, d'après Palm (147), une couleur violette qui passe peu à peu au brun-orangé.

Dragendorff (135) a trouvé que cette réaction était peu sensible. En ce qui me concerne, je n'ai jamais pu l'obtenir avec netteté.

(146) Fluckiger. *Archiv. d. Pharm.*, p. 222, 614. 1884;et *Pharm. Journ. and Trans.*, 3e sér., t. XVI, p. 601. 1885-1886.

(147) Palm. D'après Guareschi et Kunz Krause. *Alcaloïdes* p. 293, 1896.

Oxychlorure de carbone. — L'oxychlorure de carbone dégagé de sa solution dans le toluène donne une coloration rosée qui, chauffée modérément, devient rouge-sang comme celle du chlore et présente les mêmes caractères.

Brome. — En présence de vapeurs de brome, l'alcaloïde prend une teinte-blanc-jaunâtre qui, par élévation de température se transforme en une masse résineuse rouge-sang. Cette action qui ne peut servir à la caractériser a été étudiée successivement par Huber (148), Pinner (149) et Cahours et Etard (150).

Acide sulfurique. — L'acide sulfurique colore la nicotine en rouge, rouge vineux à chaux.

Cyanogène. — Produit une coloration brunâtre qui n'offre rien de caractéristique.

Chlorure d'or. — Ce réactif versé en excès précipite la la nicotine et ses sels de leurs solutions.

Chlorure de platine. — Les solutions aqueuses de nicotine, pas trop étendues, donnent avec le chlorure de platine un précipité jaune soluble à chaud. Cette réaction encore nettement sensible à 1/5.000 a été proposée pour différencier la nicotine de la conine dont la solution, à 1/100 seulement, précipite difficilement. Encore faudrait-il pour cela connaître le titre des solutions, ce qui, en cas d'analyse, me paraît peu probable. Les solutions alcooliques de nicotine acidulées par l'acide chlorhydrique, précipitent immédiatement à l'état cristallin.

(148) Huber. *Liebig's Annal. f. Chem. u. Pharm.*, t. CXXXI, p. 257. 1894.

(149) Pinner. *Archiv. d. Pharm.*, t. CCXXXI, p. 400. 1893.

(150) Cahours et Etard. *Comptes rendus Acad. des Scien*, t. XC, p. 1315. 1880.

Acide picrique. — Le picrate de nicotine se forme facilement. Tout d'abord amorphe, il prend presque immédiatement l'état cristallin et présente au microscope un aspect assez caractéristique. Ces cristaux, d'après Popoff (133), qui les a précédemment étudiés, sont des prismes rectangulaires très allongés, accolés les uns aux autres de manière à former parfois des filaments courbes, d'assez grande longueur. La figure 3, planche I, représente fidèlement leur aspect microscopique (grossissement 150 diamètres).

Acide silico-tungstique. — Seule, des alcaloïdes que j'ai étudiés, la nicotine, dans certaines conditions, permet d'obtenir avec l'acide silico-tungstique un précipité cristallin. L'aspect que présente ces cristaux au microscope permet d'utiliser cette réaction pour identifier l'alcaloïde. Cette réaction me paraît surtout intéressante à cause de la grande sensibilité du réactif qui permet de déceler des traces d'alcaloïde en se plaçant dans ces conditions : on porte dans un verre de montre un peu de solution de l'alcaloïde à examiner, on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique à 1/20, puis une goutte ou deux d'acide silico-tungstique à 5 0/0 ; on obtient immédiatement un louche qui se dissout à chaud ; par refroidissement on obtient des cristaux d'autant plus caractéristiques que les autres alcaloïdes liquides ne se comportent pas de semblable façon.

Iode (*Réaction de Roussin*). (151). — L'iode donne avec la nicotine une réaction particulièrement caractéristique. Cette réaction a été indiquée par Roussin qui l'a

(151) Roussin *in* Tardieu. *Etude Méd. Lég. de l'Empoisonnement* (Tardieu en coll. av. Roussin), p. 790. Paris, 1867.

décrite ainsi : « En mélangeant des solutions assez étendues d'iode et de nicotine dans l'éther, il se dépose, au bout de quelque temps, de belles aiguilles d'un rouge de rubis, formées par la combinaison directe de l'iode et de la nicotine. Nous nous sommes assurés que sa formation est des plus aisées et constitue un réactif fort sensible et caractéristique de la nicotine. Si après avoir dissous une seule goutte de nicotine dans 50 gouttes d'éther on prélève 10 gouttes de cette solution, qu'on introduit dans un tube très étroit fermé par un bout, on détermine, par une addition de quelques gouttes d'éther saturé d'iode, la formation d'aiguilles rouges dans un temps qui ne dépasse pas huit heures. »

Dragendorff a fait sur cette réaction les constatations suivantes : « Une solution à 1/100 de nicotine additionnée de son volume d'une solution saturée d'iode dans l'éther laissa déposer après quelques minutes des cristaux ayant 1 centim. de longueur. Une solution à 1/150 se troubla immédiatement, puis abandonna un dépôt brun amorphe, qui, après une heure, présenta des traces manifestes de cristallisation ; après quatre heures, tout le précipité était transformé en longues aiguilles cristallines. L'éther iodé au premier moment ne produisit aucun trouble dans une solution à 1/500, mais après quatre heures, le liquide renfermait un dépôt cristallin surmonté de quelques cristaux très longs et très bien formés.

Kippenberger (152) a critiqué cette réaction dans une étude consacrée à l'action de l'iode sur la nicotine ; il envisage les combinaisons de ces deux corps dans des

(152) Kippenberger. *Zeitsch. f. Analyt. Chem.*, t. XLII, p. 275. 1903.

rapports différents et avec des dissolvants divers. Je ne puis mieux faire que de reproduire ici une partie de ses conclusions : « La formation des cristaux connus sous le nom de Roussin, ne fournit en expertise judiciaire aucune preuve directe de l'existence de la nicotine. Des réactions analogues sont obtenues indubitablement avec toute une série de corps organiques ; le dosage des éléments de ces différentes combinaisons pourrait donner une indication qui ne constitue cependant pas une preuve matérielle pour une expertise. On ne peut non plus (en opposition à l'usage admis jusqu'ici) accorder quelque crédit à la coloration des cristaux de Roussin, puisque les préparations décrites dans ce travail permettent de reconnaître que la couleur varie du jaune-clair au rouge-brun, au noir ou même au noir-bleu, selon la composition de ces cristaux ou selon leur épaisseur. La séparation de masses résineuses que l'on a pu observer à côté des cristaux, peut être attribuée, soit à la formation d'iodo-nicotine, soit à celle de polyiodures. On peut d'ailleurs par de nouvelles additions d'alcaloïde, les amener peu à peu à l'état cristallin. Le meilleur moyen d'obtenir les cristaux de Roussin, avec leur maximum de netteté, repose sur l'emploi des proportions suivantes : deux atomes d'iode pour une molécule de nicotine.

En dépit de cette critique, on doit considérer cette réaction comme très utile dans une expertise ; chacun des autres alcaloïdes que j'ai étudiés ne m'a jamais, dans des conditions identiques, fourni un semblable résultat. En outre, on sait que l'on ne doit jamais s'en tenir à une seule réaction pour caractériser un alcaloïde ; jointe aux autres réactions de la nicotine, celle de Rous-

sin conserve toute sa valeur. Toutefois, il est nécessaire d'attendre un temps assez long (4 heures environ), pour obtenir des cristaux bien formés et caractéristiques.

Acide phosphorique. — Arnold (153) a proposé de différencier la nicotine de la conine (Voy. conine), en chauffant l'alcaloïde environ 10 minutes au bain-marie avec un peu d'acide phosphorique de consistance sirupeuse. On obtient, d'après lui, une coloration jaune ou rouge-orangé. Cette réaction n'est d'aucune valeur à cause de son peu de sensibilité ; quant à la coloration que j'ai pu observer, elle varie du rose au rouge-cerise suivant les quantités de substance.

Acide chromique. — L'action de l'acide chromique n'est pas plus caractéristique. D'après Kletinsky (154), une goutte de nicotine projetée sur de l'acide chromique sec se détruit en donnant une odeur camphrée de tabac.

Epichlorhydrine. — Cette réaction préconisée par Melzer (155), s'obtient de la façon suivante : « On chauffe une goutte de nicotine avec 2 à 3 cm³ d'épichlorhydrine à l'ébullition, on obtient une belle coloration rouge. » Cette réaction doit être effectuée prudemment, car elle peut devenir assez violente à la température de combinaison des deux corps. On l'obtient aussi avec des solutions étendues, mais à la condition de prolonger quelque temps le chauffage. On peut l'obtenir avec des traces d'alcaloïde. Dans les mêmes conditions la conine

(153) ARNOLD. *Archiv. d. Pharm.*, t. CCXX, p. 561. 1882.
(154) KLETINSKY. *Zeitsch. f. Analyt. Chem.*, t. V, p. 409. 1866.
(155) MELZER. *Revue Internation. d. Falsific.*, t. XII, p. 197. 1889.

ne donne rien, la spartéine une coloration jaune-rougeâtre, bien moins sensible ; la pilocarpine, l'atropine, la cocaïne, colorent à peine le mélange.

Iodoplatinate de potassium. — Selmi (156), qui a recommandé cette réaction, la considère comme tout à fait caractéristique : « Si, dit-il, à une solution de nicotine, on ajoute le réactif, on obtient un précipité noir même (contrairement à la conine) en présence de 50 0/0 d'acide acétique. » Les résultats que j'ai obtenus en répétant cette réaction concordent absolument avec la description qu'indique Selmi. Je ferai remarquer, toutefois, que l'iodoplatinate de potassium se comporte vis-à-vis des alcaloïdes comme les réactifs généraux que j'ai étudiés. La sensibilité est parfois très grande, puisque la nicotine est encore précipitée à des dilutions de plus 1/100.000. En dehors de la conine, dont nous avons déjà parlé, j'ai examiné de quelle façon se comportait vis-à-vis de ce réactif : la spartéine, la pilocarpine, l'atropine et la cocaïne, mais seulement en solutions assez concentrées et comparativement à la nicotine.

Les solutions neutres de nicotine donnent un précipité noir, insoluble dans l'acide acétique et la liqueur surnageante est à peine bleuâtre. En milieu acidulé par l'acide chlorhydrique, la réaction s'effectue d'une façon identique mais, après dépôt du précipité, le liquide a une teinte bleue plus accentuée. Avec la spartéine diluée à 1/5,000, on a un précipité bleu-violacé insoluble dans l'acide acétique et la liqueur surnageante est nettement bleue. La pilocarpine est moins sensible, l'addition du réactif dans une solution à 1/2.000, ne détermine qu'un

(156) Selmi. *Gazetta Chimica Italiana*, t. V, p. 255. 1875.

fort trouble de couleur rougeâtre soluble dans l'acide acétique. La cocaïne et l'atropine donnent des précipités violacés que l'acide acétique dissout également.

Il me semble donc, d'après ces constatations, difficile d'employer ce réactif à la caractérisation d'un alcaloïde en particulier. L'aspect du précipité pouvant varier suivant les conditions de l'expérience, il est beaucoup plus logique de le considérer comme un réactif général et je suis convaincu que son action peut s'étendre à tous les alcaloïdes.

Sulfocyanure de platine et de potassium. — Guareschi (157) a utilisé la propriété qu'a ce réactif de donner avec la nicotine un précipité cristallisé pour la différencier de la conine. Toutefois, il est nécessaire d'opérer sur les sels d'alcaloïdes, les bases n'étant pas précipitées. Cette réaction est encore sensible à 1/3.000, on obtient de très bons résultats en opérant ainsi : Une goutte de solution d'alcaloïde est déposée à l'aide d'une pipette sur une lame de microscope; on y ajoute une goutte d'acide chlorhydrique à 1/10, et une à deux gouttes de réactif. Au bout de quelques instants on voit apparaître un très léger précipité dont l'aspect cristallin m'a paru caractéristique. Ce sont des cristaux tabulaires jaunes ou rougeâtres suivant qu'ils sont plus ou moins épais. Ils sont souvent maclés. Ces cristaux sont très fragiles et l'examen microscopique doit se faire sans recouvrir la préparation d'une lamelle.

Formaldéhyde et acide azotique. — Je citerai encore une autre réaction due à Schindelmeizer (158), bien qu'à

(157) Guareschi et Kunz Krause. *Alkaloïdes*, p. 293. 1896-1897.
(158) Schindelmeizer. *Pharmc. Zentralh.*, t. XL, p. 703, 1889.

mon avis elle ne soit pas du tout caractéristique. Voici en quoi elle consiste : « Si on ajoute à la nicotine une goutte d'aldéhyde formique à 30 0/0, exempte d'acide formique et ensuite une goutte d'acide azotique, il se développe une coloration variant du rose au rouge, sensible encore avec 0,0005 d'alcaloïde. »

J'ai essayé cette réaction avec plusieurs échantillons de nicotine, et je n'ai obtenu la coloration rose qu'avec deux seulement d'entre eux A et B. Ces deux échantillons étaient plus ou moins noirâtres et je ne serais point étonné qu'il y eût une relation étroite entre cette couleur et celle de la réaction. Je ferai remarquer en outre que l'acide azotique seul m'a donné déjà une très légère coloration rose que la présence de formaldéhyde a accentuée beaucoup, il est vrai.

Reichard (159) a modifié un peu cette réaction en employant de la formaldéhyde à 40 0/0 et de l'acide sulfurique, le résultat obtenu n'a pas été différent bien que, comme nous l'avons vu, l'acide sulfurique puisse déjà donner une coloration rouge.

Cette réaction, dont la valeur est, d'après ce que nous venons de voir, des plus contestables, me semble due à des impuretés ou à des produits de décompositon.

Chlorure de picryle. — Bien que peu heureux dans les nombreux essais que j'ai tentés pour obtenir une réaction caractéristique, je dois cependant mentionner la façon particulière dont se comporte le chlorure de picryle vis-à-vis de la nicotine. Quand, à une solution aqueuse de nicotine, on ajoute quelques gouttes d'une solution concentrée de chlorure de picryle dans l'alcool absolu, il se

(159) Reichard. *Pharm. Zentralh.*, t. XLVI, p. 309. 1905.

forme un précipité jaunâtre qui commence à rougir très légèrement à la température ordinaire. Si on chauffe, on obtient une belle coloration rouge, sensible encore à 1/15.000.

Je n'ai rien obtenu de comparable avec des solutions aqueuses de cocaïne, de spartéine, de pilocarpine, de conine, d'atropine, de strychnine, de vératrine. En solutions alcooliques, la conine, et la spartéine surtout, donnent comme la nicotine une coloration rouge ; en terminant, je n'oublierai pas de mentionner que la phénylhydrazine et quelques corps voisins donnent en solutions alcoolliques, avec le chlorure de picryle, des colorations rouge foncé. Ces combinaisons ont été étudiées d'abord par Fischer (160) puis par Wilgerodt et Ferko (161).

En résumé, plusieurs des réactions que nous venons d'examiner permettent de différencier la nicotine de la conine, mais l'action du chlore, la réaction de Roussin, les précipités cristallins obtenus avec les acides picrique et silico-tunsgtique et avec le sulfocyanure de platine et de potassium, et, dans certaines conditions, le chlorure de picryle, me paraissent les seuls caractères susceptibles de permettre d'identifier la nicotine.

(160) Fischer. *Liebig's Annal. f. Chem. u. Pharm.*, t. CXC, p. 131, 1877 ; t. CCLIII, p. 2. 1889.

(161) Wilgerodt et Ferko. *Journal f. Pratische Chem.*, tome XXXVII, p. 345. 354. 1888 ; t. XL, p. 264. 1890; t. XLIII, page 177. 1891.

III. — Pilocarpine.

Acide sulfurique. — La pilocarpine donne, avec l'acide sulfurique, une coloration jaune, devenant vert-émeraude par addition de bichromate de potassium. Cette réaction, commune à plusieurs autres corps, ne peut être employée pour sa caractérisation.

Reichard (162) a indiqué une coloration bleue, que l'on obtiendrait déjà à froid et plus nettement à chaud, en ajoutant à une goutte d'acide sulfurique une parcelle de chlorhydrate de pilocarpine. Je n'ai jamais pu l'obtenir.

Acide sulfurique formolé. — Ce réactif, d'après Barral (163), chauffé avec quelques gouttes d'une solution de pilocarpine, se colore en jaune, puis en jaune-brun, vire au rouge-sang, enfin au brun-rouge ; j'ai refait cette réaction avec des solutions de pilocarpine plus ou moins concentrées : en présence d'assez grandes quantités d'alcaloïdes, j'ai, comme l'auteur l'a indiqué, obtenu une coloration jaunâtre, puis rouge brun, enfin, bru-

(162) Reichard. *Pharmaceut. Zentralh.*, t. XLVIII, p. 417. 1907.

(163) Barral. *Journ. Pharm. et Chim.*, 6e sér., t. XIX, p. 188, 1904.

nâtre ; jamais je n'ai pu observer le virage au rouge-sang; avec des solutions étendues, on obtient une coloration jaunâtre ; ce n'est que plus tard, par un chauffage prolongé, qu'on obtient une liqueur brune. Cette réaction est beaucoup plus nette avec les solutions de chlorhydrate qu'avec celles de base. Elle n'est en tout cas nullement caractéristique, la spartéine, la donnant aussi ; d'autre part la présence d'aldéhyde formique augmente bien l'intensité de la coloration, mais seul l'acide sulfurique agit déjà.

Chlorure mercureux. — La coloration noire, qu'on a parfois signalée et qu'on obtient en triturant un mélange de chlorure mercureux et de chlorhydrate de pilocarpine humecté d'eau ou d'alcool étendu, ne peut non plus servir à caractériser cet alcaloïde. Un certain nombre d'autres substances, notamment l'atropine et la cocaïne la donnent, comme nous le verrons plus loin.

Bichromate de potasse et eau oxygénée. — Cette réaction a été étudiée par Helch en 1902, d'abord, puis en 1906 ; à cette époque il a modifié son mode opératoire de la façon suivante : « Dans un tube à essais, on verse 2 cm^3 de chloroforme, un petit cristal de bichromate de potasse ; on ajoute ensuite la pilocarpine, ou sa solution, puis 1 cm^3 d'eau oxygénée officinale à 3 0/0. Le chloroforme par agitation se colore suivant la proportion d'alcaloïde, en bleu-violet ou violet foncé. Cette réaction est très sensible, elle permet de déceler encore 0,0005 d'alcaloïde. Cependant, comme l'auteur l'a remarqué. l'apomorphine donne une réaction presque

(164) Helch, *Pharmaceut. Post*,, **XXXIX**, p. 313. 1906 et tome XXXV, p. 289. 1902.

identique ; je dis presque, parce que l'addition d'eau oxygénée n'est pas nécessaire dans ce dernier cas pour obtenir la coloration violette.

Permanganate de potassium. — L'action de ce réactif, proposé par Barral (163), n'est pas du tout caractéristique, d'autres corps donnant des résultats semblables. Voici d'après l'auteur en quoi elle consiste : « Le permanganate de potassium, en solution à 1 0/0 dans l'acide sulfurique concentré, chauffé avec une solution de pilocarpine, se décolore d'abord, puis devient jaune foncé en dégageant des vapeurs blanches, ayant l'odeur du sucre brûlé, ou plus exactement d'acide tartrique décomposé par la chaleur. »

Sulfo-vanadate d'ammoniaque. Persulfate de sodium. — Barral (163) a également signalé l'action de ces deux corps pour mettre en évidence la pilocarpine, mais les réactions qu'ils fournissent ne sont pas suffisamment caractéristiques pour être utilisées.

Acide picrique. — Le picrate de pilocarpine a déjà été étudié par Popoff (133), qui a indiqué qu'il cristallisait en longues aiguilles, avec ramifications souvent prolongées (évaporation lente), quelquefois analogues au picrate de cocaïne (évaporation rapide). C'est cette dernière forme qu'il a dessinée.

L'étude que j'ai faite de cette réaction m'a montré que, suivant les conditions, on peut observer ce corps sous les aspects les plus variés. Voici comment j'ai opéré : sur une lame porte-objet, j'ai mis une trace de pilocarpine — base ou de son chlorhydrate, et une à deux gouttes d'eau, puis j'ai chauffé pour dissoudre l'alcaloïde. Avant refroidissement j'ai ajouté une goutte d'une solution

saturée d'acide picrique et recouvert immédiatement d'une lamelle. Le picrate de pilocarpine ne tarde pas à cristalliser.

J'ai obtenu divers aspects cristallins, rarement celui qu'à représenté Popoff. On peut les rapporter à deux types principaux : arborescences, formées de fines aiguilles prismatiques accolées, ou prismes nettement formés d'assez grandes dimensions. Quand le refroidissement ou l'évaporation sont plus rapides, on a ordinairement des formes arborescentes qui prennent naissance, surtout aux bords de la lamelle où ces conditions sont particulièrement favorables (Figure 4, planche I et figure 1, planche II ; grossissement 60 diamètres). Quand la cristallisation s'effectue lentement, on obtient de gros cristaux Fig. 2 et 3, planche II ; grossissement 60 diamètres).

Ces circonstances ne semblent pas d'ailleurs être les seules qui entrent en jeu, puisque j'ai observé en même temps les deux formes (Fig. 4, planche II ; grossissement 60 diamètres), il faut aussi tenir compte de l'inégale diffusion des corps réagissants, qui crée des concentrations différentes à divers endroits d'une même préparation.

De toutes ces réactions, celle que donne le bichromate de potassium en présence d'eau oxygénée est certainement la meilleure pour mettre en évidence la pilocarpine; en tenant compte des observations que j'ai faites plus haut, on peut y adjoindre l'examen microchimique du précipité produit par l'acide picrique.

IV. — Spartéine.

La spartéine ne possède que peu de réactions caractéristiques. C'est, sans contredit, à la faible toxicité de cet alcaloïde et de ses sels qu'il faut attribuer cette pénurie. Du moins, parmi celles qui ont été indiquées, la suivante permet-elle de l'identifier.

Sulfhydrate sulfuré d'ammoniaque. — Grandval et Valser (165) ont décrit ainsi cette réaction : « Dans un verre de montre, on dépose une gouttelette de sulfhydrate d'ammoniaque, puis on introduit dans ce liquide un peu de spartéine ou mieux d'un de ses sels. On observe, après un instant, une coloration rouge-orangé persistante.

Récemment, Jorissen (166) a modifié de la façon suivante cette réaction : « On dissout, dans le moins d'eau possible, quelques centigrammes de sulfate de spartéine, puis on ajoute un léger excès d'hydrate sodique. On agite alors le liquide trouble avec environ 10 cm³ d'éther, et quand le dissolvant s'est entièrement séparé, on décante soigneusement la solution éthérée de spartéine

(165) Grandval et Valser. *Journ. d. Pharm. et Chim.*, 5e sér., t. XIV, p. 65. 1886.

(166) Jorissen. *Journal d. Pharm. et Chim.*, 7e série, t. IV, p. 251. 1911.

que l'on introduit dans un tube à essais bien sec ; il importe d'éviter que de l'eau se mélange à l'éther lors de la décantation. On additionne cette solution éthérée de 1 à 2 centigr. de soufre sec et l'on agite fortement pendant une minute. On fait ensuite passer dans le liquide un courant d'acide sulfhydrique et le gaz provoque bientôt l'apparition d'un volumineux précipité rouge-vif qui disparaît par addition d'eau (polysulfure de spartéine) ; 0,01 de sulfate de spartéine suffit pour que le précipité rouge vif apparaisse très nettement. Ni les autres alcaloïdes fixes ou volatils, ni la pyridine ne se comportent comme la spartéine dans les conditions indiquées. Cependant, quand il s'agit de la conine, il se produit, lors du traitement par l'acide sulfhydrique, un trouble jaune orangé, tandis que l'atropine fournit un précipité jaune. »

Qu'on l'effectue de l'une ou de l'autre façon, cette réaction est tout à fait caractéristique. Je préfère cependant le mode opératoire primitivement indiqué par Grandval et Valser ; non seulement il n'est susceptible de prêter à aucune confusion, mais il permet d'obtenir la coloration avec des traces infimes de substance. D'autre part, si l'on ne veut s'exposer à aucun mécompte, il est indispensable d'employer un sulfhydrate contenant un excès de soufre.

La réaction est encore plus sensible avec les sels qu'avec la base, ce qui permet de reconnaître moins de 0,001 de sulfate de spartéine.

Anhydride chromique. — Marqué (167) a préconisé, pour la reconnaissance de la spartéine, la réaction sui-

(167) MARQUÉ. *Journal de Pharm. et de Chimie*, 5e série, tome XXX, p. 555. 1894.

vante : « Si on chauffe un peu de sulfate de spartéine avec un tiers de son poids d'acide chromique, la masse devient verte et il se développe une odeur de conine. »

Cette réaction, dont la sensibilité laisse d'ailleurs à désirer, n'est guère caractéristique, l'appréciation de l'odeur est matière à discussion. Si j'ai pu constater le dégagement de vapeurs fortement aromatiques, je n'ai trouvé aucune ressemblance entre leur odeur et celle de la conine, sur laquelle on ne peut se méprendre. Ces vapeurs sont fortement pénétrantes, d'une saveur désagréable et particulièrement amère.

Chlorure d'or. — Le chlorure d'or donne dans les sotions aqueuses de spartéine un précipité jaune cristallin.

Acide picrique. — Le picrate de spartéine est un corps jaune amorphe au moment de sa précipitation. Lentement soluble à chaud, il se dépose peu à peu par refroidissement en lames prismatiques de dimensions très diverses, parfois assez volumineuses. Je n'ai pu dans le cas présent employer pratiquement l'acide picrique comme réactif microchimique.

La réaction de Granval et Valser reste donc en définitive la seule qui permette de caractériser la spartéine.

V. — Atropine.

Cyanogène. — Cette réaction qui a été indiquée par Hinterberger (168), ne peut être employée pour caractériser l'atropine à cause de son peu de sensibilité. Elle a cependant le mérite d'être la première réaction colorée proposée pour cet alcaloïde. Voici d'après l'auteur en quoi elle consiste : « Si l'on fait arriver dans une solution alcoolique d'atropine un courant de cyanogène gazeux, on obtient une coloration rouge-sang. » La grande quantité de substance nécessaire pour avoir une coloration nette, justifie l'abandon dans lequel cette réaction est tombée ; je ferai remarquer ici qu'elle est beaucoup plus sensible pour la spartéine, sans cependant pouvoir servir à la caractériser.

Eau de brome. — Action peu caractéristique signalée par Siemmsen (169), qui a remarqué que l'eau saturée de brome à 20° donnait dans une solution de sulfate d'atropine un précipité disparaissant au bout de peu de temps.

Acide azotique et potasse alcoolique (*Réaction de Vitali*). — Vitali (170), à qui cette réaction est due, a con-

(168) Hinterberger. *Liebig's Annal. f. Chem. u. Pharm.*, tome LXXXII, p. 318. 1852.

(169) Siemmsen. *Pharmaceut. Zeit.*, t. XLIX, p. 92. 1904.

(170) Vitali. *L'Orosi*, n° 8. 1880, d'après *Archiv der Pharmacie*, t. CCXVIII, p. 307. 1881.

seillé d'opérer ainsi:« On évapore à sec un peu d'atropine avec quelques gouttes d'acide azotique fumant ; après refroidissement, on ajoute quelques gouttes de solution alcoolique de potasse. On obtient alors une magnifique coloration violette qui passe au rose. »

Cette réaction est d'une sensibilité telle qu'elle permet de déceler des fractions de milligramme d'alcaloïde. La concentration de l'acide n'est pas sans importance, l'acide azotique fumant de densité 1,4 est nécessaire pour obtenir de bons résultats. La daturine, l'hyoscyamine et, d'après Giotto et Spica (171), certaines ptomaïnes donnent une réaction identique.

D'après Beckmann (172), elle serait commune à la vératrine, mais avec moins de sensibilité, il est vrai. J'ai essayé de faire cette réaction, mais je n'ai jamais obtenu la coloration violette si caractéristique de l'atropine. Si on traite un peu de vératrine suivant la méthode de Vitali, on a le résultat suivant : coloration brune foncée, parfois un peu rosée, identique à celle que l'on obtient avec l'atropine en opérant d'une façon défectueuse. Si en effet on ajoute la solution alcoolique de potasse dans la capsule encore chaude, où on a effectué la réaction, on n'obtient pas avec l'atropine la coloration violette caractéristique, mais une couleur indéfinissable, mélange de brun et de rose.

Nitrites et nitrates. — Cette réaction, qui n'est somme toute qu'une modification de la précédente, est indiquée par Arnold (173). « Si on ajoute à un peu d'alca-

(171) Giotto et Spica. *L'Orosi* n° 10. 1890; d'après *Pharmaceut. Zentralh.*, t. XXXII, p. 26. 1891.

(172) Beckmann. *Archiv. der Pharmac.*, t. CCXXIV, p. 482. 1884.

(173) Arnold. *Archiv. der Pharmac.*, t. CCXX, p 561. 1882.

loïde de l'acide sulfurique concentré et un cristal de nitrite de soude, puis, goutte à goutte, une solution alcoolique de potasse, il se développe une belle couleur bleue qui devient rose-pâle et disparaît par agitation. » Fluckiger a aussi employé le nitrate. On peut de cette façon découvrir facilement 0,001 d'alcaloïde.

Acide picrique. — Le picrate d'atropine cristallise assez difficilement. Popoff (133), en a déjà reproduit l'aspect. Avec de petites quantités de substance, on peut l'obtenir avantageusement de la façon suivante : Sur une lame porte-objet, on met une trace d'alcaloïde, puis une goutte d'acide chlorhydrique à 1/30. On évapore tout doucement jusqu'à siccité, on reprend ensuite par une goutte d'eau, on ajoute 1 goutte de solution saturée d'acide picrique et on couvre d'une lamelle. Le précipité qui s'est formé est amorphe, on chauffe doucement jusqu'à ce qu'il se dissolve sur la flamme d'une toute petite lampe à alcool.

Par refroidissement le picrate d'atropine se dépose partie à l'état amorphe, partie en cristaux rectangulaires présentant l'aspect spécial de la figure (Figure I, planche III ; gross. 150 diamètres).

Acides sulfurique et acétique. — Fluckiger (174) conseille la réaction suivante pour caractériser l'atropine : « Si on chauffe l'alcaloïde avec des parties égales d'acide sulfurique concentré et d'acide acétique, il se forme une fluorescence jaune-verdâtre, et, après refroidissement une odeur aromatique spéciale.

Les expériences que j'ai effectuées m'ont permis de

(174) Fluckiger. *Pharmaceut. Journal*, 3e série, t. XVI, p. 601. 1885-1886.

vérifier cette réaction. L'alcaloïde se dissout à chaud sans coloration dans le mélange d'acides, mais si on prolonge l'action de la chaleur, le liquide devient légèrement jaunâtre. On peut alors observer une magnifique fluorescence verte qui augmente encore par le refroidissement. Cette réaction est loin d'être aussi sensible que les précédentes encore, et surtout avec de petites quantités d'alcaloïde, est-il nécessaire de n'employer que de l'acide acétique cristallisable ; l'acide ordinaire restant sans action.

Quant à la partie de la réaction basée sur l'odeur dégagée, je la considère comme secondaire et sans valeur.

Beckmann (175) ayant prétendu que la vératrine se comportait d'une façon identique, il m'a paru bon de refaire comparativement l'expérience.

Si les résultats obtenus présentent quelque analogie, il est cependant impossible de confondre les deux alcaloïdes avec l'atropine, le mélange d'acides devient en chauffant jaune, puis jaune-brun ; avec la vératrine, il prend une coloration rouge-cerise très intense, se décolore et finalement brunit. Cette coloration est due à l'acide sulfurique qui, déjà à froid, donne avec la vératrine une fluorescence jaune-verdâtre.

Chlorure mercurique. — Cette réaction due à Gerrard (176), repose sur le fait suivant : Quand on mélange des solutions alcooliques et chaudes de sublimé et d'atropine, il se forme un précipité rouge. Ce précipité est constitué par de l'oxyde rouge de mercure et l'alcaloïde est transformé en son chlorhydrate. Gerrard a reconnu

(175) Beckmann. *Archiv. der Pharm.*, t. CCXXIV, p. 484. 1886.
(176) Gerrard. *Pharmaceut. Journ.*, 3e sér., t. XIV, p. 718. 1884.

que la duboisine, la daturine et l'hyoscyamine donnaient une réaction analogue.

Peu de temps après, Schweissinger (177) reprit d'une façon plus détaillée cette réaction qui porte aussi parfois son nom. Les expériences qu'il a effectuées lui ont donné la confirmation des résultats de Gerrard en ce qui concerne les alcaloïdes nommés par ce dernier. Il a étendu ses recherches à quelques autres alcaloïdes et avec l'arbutine, la condurangine, la spartéine, il n'a obtenu qu'un résultat négatif ; avec la cocaïne, un précipité blanc en solutions très concentrées. J'ai moi-même, vérifié ces expériences et j'ai pu constater que, si elles donnaient des résultats nets, il fallait cependant des quantités d'alcaloïdes, relativement considérables. La cocaïne en solution concentrée donne un précipité blanc comme l'a constaté Schweissinger. Si cependant on augmente la concentration de la solution par addition d'un petit cristal d'alcaloïde, on voit, au fur et à mesure, qu'il se dissout, se former un trouble jaunâtre qui se réduit facilement en une poudre rouge identique à celle formée par l'action de l'atropine.

J'ai essayé la réaction sur la pilocarpine qui m'a donné un précipité parfaitement blanc. La conine et la nicotine précipitent également en blanc-jaunâtre. La spartéine donne un précipité qui se redissout facilement dans le milieu ou il se forme.

Chlorate de potasse. — Vitali (178) a encore signalé l'action du chlorate de potasse en solution dans l'acide sulfurique. Si on ajoute à quelques petits cristaux d'a-

(177) Schweissinger. *Pharmaceut. Zeit.*, t. XXIX, p. 683. 1884.

(178) Vitali. *L'Orosi*, p. 153. 1881; d'après *Zeitsch. f. Analyt. Chem.*, t. XXI, p. 581. 1882.

tropine une goutte de ce réactif, on obtient des stries bleu-verdâtre et finalement une solution jaune-clair.

Réaction basée sur le dédoublement de l'atropine (*Réaction de Schoorl*). — Schoorl (179) a utilisé pour identifier cet alcaloïde la propriété qu'a la tropine venant de la scission de l'atropine, de donner un iodhydrate très caractéristique en microchimie. Voici comment on obtient cette réaction : « On chauffe un peu d'alcaloïde à examiner avec une goutte de lessive de soude; les vapeurs qui se dégagent sont condensées sur un verre à préparation, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique. On évapore à sec. On reprend le résidu par une goutte d'eau et on ajoute un petit cristal d'iodure de potassium. »

Cette description donnée par l'auteur est un peu succincte, aussi ai-je eu assez de difficultés pour obtenir un résultat.

Il convient d'opérer de la façon suivante : sur une lame porte-objet on met une trace d'alcaloïde et une goutte de lessive de soude. On dispose deux fragments de lame de chaque côté de la substance et on recouvre avec une autre lame. On chauffe doucement sur la flamme d'une toute petite lampe à alcool (il faut éviter avec soin les projections de soude); il se dégage d'abord de l'eau et ensuite des vapeurs de tropine qui se condensent sur la lame. On facilite la condensation qui est parfois assez difficile, en mettant une goutte d'eau sur la face supérieure de la lame. Quand on juge l'opération terminée, on ajoute rapidement une goutte d'acide chlorhydrique et on évapore à sec avec prudence. On reprend par une

(179) Schoorl. *Nederl. Tijdschr. Pharm.*, t. XIII, p. 208, 209. 1904 et *Zeitsch. f. Analyt. Chem.*, t. XLIII, p. 456. 1904.

goutte d'eau et une parcelle d'iodure de potassium. On obtient ainsi des cristaux d'iodhydrate de tropine.

Cette réaction est très sensible et très caractéristique.

Réactions odorantes. — Gulielmo (180) a constaté que l'acide sulfurique concentré développait avec l'atropine une odeur caractéristique de fleurs d'oranger ou de prunier (Dragendorff) (181), surtout nette après addition d'eau. D'après Pfeiffer (182), il se dégage une odeur intense de reine des prés, quand on chauffe l'alcaloïde à 150°, avec un mélange de bichromate de potassium ou de molybdate d'ammoniaque et d'acide sulfurique.

Brünner (183), trouve qu'il vaut mieux opérer de la façon suivante : « Sur quelques cristaux d'acide chromique placés dans une soucoupe, on met une trace d'atropine, puis on chauffe doucement jusqu'à ce que l'acide chromique commence à se colorer en vert. On perçoit alors l'odeur de fleurs caractéristique. »

Quelque façon d'opérer que l'on emploie pour obtenir ces réactions, elles ne peuvent guère être utilisées que lorsqu'on possède suffisamment de substance.

On peut en somme assez facilement caractériser l'atropine. Les réactions les meilleures sont celles de Vitali et de Schoorl. Nous ferons observer toutefois que ces réactions peuvent se produire avec les isomères de l'atropine.

(180) Gulielmo. *Wittstein Viertelj.*, t. XII, p. 219. 1863.

(181) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e édit. franç., p. 294. Paris 1886.

(182) Pfeiffer. *Liebig's Annal. f. Chem. u. Pharm.*, t. CXXVIII, p. 273. 1863.

(183) Brunner. *Beriehte d. Deust. Chem. Gesell.*, t. VI, p. 96. 1873.

VI. — Cocaïne.

Des nombreuses réactions qu'on a proposées pour identifier la cocaïne, certaines ont déjà été étudiées par Sonnié-Moret (184), dans un ouvrage intitulé : « De la recherche toxicologique de la cocaïne. » Leur valeur est plus ou moins contestable, et il en est bien peu de réellement caractéristiques. Quelques-unes, même, peuvent se produire sans que la présence de l'alcaloïde soit nécessaire.

Il est curieux, à ce titre, de citer la réaction suivante indiquée par Göldner (185), et les controverses qu'elle suscita : « Si dans un verre de montre on mélange 0 gr. 01 de résorcine et 5 à 7 gouttes d'acide sulfurique concentré, puis 0,02 de chlorhydrate de cocaïne, on a avec une réaction assez vive une magnifique coloration bleu-bleuet. Si alors on ajoute une goutte de lessive de soude ou de potasse, la coloration vire au rose. La cocaïne base ne donne aucune réaction.

Deux pharmaciens, Schacht et Froehlich, chacun de

(184) Sonnié-Moret. *De la recherche toxicologique de la cocaïne*, p. 15 et 33. Paris. 1892.

(185) Göldner. *Pharmaceut. Zeitung.*, t. XXXIV, p. 471. 1889.

son côté essayèrent sans pouvoir l'obtenir cette réaction et en firent la remarque à l'auteur. Göldner (186) répondit que seul, le chlorhydrate de Merk la lui avait donnée, tandis que les produits Bœhringer, Gehe, Jaffé et Darmstüdtes, Schering et Riedel avaient fourni un résultat négatif.

La « Chininfabrik Braunschweig » (187) fit refaire la réaction par ses chimistes. Leurs cocaïnes synthétiques et naturelles ne la donnèrent pas, tandis qu'ils l'obtinrent avec le produit de Merk, mais d'une façon beaucoup moins nette que ne l'avait indiqué Göldner. Ils firent alors passer la note suivante : « A propos de cette coloration bleu-bleuet, nous nous rappelons celle obtenue par Liebermann pour les phénols au moyen de l'acide nitroso-sulfurique, et, inversement, la sensibilité des phénols dissous dans l'acide sulfurique envers les acides nitreux et nitriques. Si on prend 0,02 d'un mélange de 0,10 de nitrate de potasse et 10 gr. de chlorure de sodium, et qu'on l'ajoute à une solution de résorcine dans l'acide sulfurique, on observe une magnifique coloration bleue due aux traces de nitrate. » Le 30 août 1889, Lerch et Schärges (188) reconnaissaient l'exactitude de ces faits, ajoutant qu'on pouvait de cette façon déceler des traces encore moindres de nitrate, puisque quelques gouttes d'une solution obtenue en dissolvant 1 gr. du mélange précédent dans 20 gr. d'eau donnaient encore une réaction nette.

(186) Göldner. *Pharmaceut. Zeitung*, t. XXXIV, p. 515. 1889.

(187) Chininfabrik Braunschweig. *Pharm. Zeitung*,, t. XXXIV, p. 515, 1889.

(188) Lerch et Scharges. *Schweizer Wochenschr. f. Pharm.*, t. XXVII, p. 295, 1889.

La Maison Merk (189), de son côté, reprit la question, Elle répondit que : « Göldner venait de trouver une réaction d'identité, sinon de la cocaïne, du moins de l'acide nitrique, réaction bien plus sensible que toutes les autres, et qu'évidemment son chlorhydrate contenait des traces d'acide azotique. » La cocaïne n'était donc pour rien dans cette coloration. Sous l'influence des produits nitreux, il se forme, comme l'a indiqué Sonnié-Moret (184), de la diazorésorcine, avec sa couleur bleu-bleuet virant au rose sous l'influence des alcalis. Cette réaction de la résorcine avait déjà été indiquée par Weselsky (190).

Une autre réaction due à Lenz (191), et basée sur l'action de la potasse fondue, se trouve, je crois, un peu dans le même cas.

Liebermann (192) avait tout d'abord indiqué une réaction de l'acide chrysophanique, obtenue avec la potasse. Quelques années plus tard, Lenz (193) y avait eu recours pour identifier l'aloètine, et l'avait appliquée ultérieurement à la caractérisation des alcaloïdes. Voici comment il opérait : « Une pastille de potasse caustique est chauffée au bain-marie, avec aussi peu d'eau que possible. Au moyen d'un tube effilé, on porte du liquide ainsi obtenu sur une série de couvercles de creusets avec des solutions alcooliques concentrées de la substance à examiner, on chauffe, si nécessaire, et on ob-

(189) Merk. *Pharm. Zeitung,*, t. XXXIV, p. 515, 1889.

(190) Weselsky. *Liebig's Annal. f. Chem. u. Pharm.*, t. CLXII, p. 276. 1872.

(191) Lenz. *Zeitschr. f. Analyt. Chem.*, t. XXI, p. 226 (note). 1882.

(192) Liebermann. *Berichte d. deust. Chem. Gesell.*, t. XI, page 1606, 1878.

(193) Lenz. *Zeitschr. f. Analyt. Chem.*, t. XXV, p. 29. 1886.

serve avec la cocaïne une coloration jaune-verdâtre d'abord, puis bleuâtre et enfin rose-rouge.

J'ai répété cette expérience un très grand nombre de fois sans jamais pouvoir obtenir de résultats nets, quelles que soient les quantités d'alcaloïde employées. Une seule fois, j'ai obtenu une teinte bleutée ; quant à la couleur rose, si je l'ai parfois observée, on ne peut en tirer aucune conclusion. Je n'en ai d'ailleurs pas été autrement surpris étant donné les difficultés que l'auteur lui-même reconnaît à la réaction, et je ne puis mieux faire, que de citer ce qu'il dit à ce sujet (194) : « Avec des parties infimes de cocaïne, le mélange prend une teinte jaunâtre, puis brune ensuite. En ce qui concerne la coloration rose caractéristique, elle s'étend rarement à toute la masse, parfois le résultat est négatif, parfois la coloration est si faible qu'on ne peut l'observer qu'avec la plus grande attention. Souvent la réaction réussit mieux avec des traces de matières, je l'ai encore obtenue avec un demi-milligramme d'alcaloïde. A quoi tient cette circonstance, je l'ignore ? et je n'ai jamais pu en découvrir le pourquoi, malgré de nombreuses expériences effectuées tant sur la base que sur son chlorhydrate. »

Nous allons maintenant étudier quelques autres réactions, qui, si elles ne sont pas toutes absolument caractéristiques, peuvent du moins aider à l'identification de l'alcaloïde.

Sulfocyanure de platine et de potassium. — Guareschi (195) a signalé l'action du sulfocyanure de platine

(194) Lenz. *Zeitschr. f. Analyt., Chem.*, t. XXV, p. 31 (note). 1886.

(195) Guareschi et Kunz Krause. *Alkaloïdes*, p. 273. Berlin 1896.

et de potassium employé en solution aqueuse à 5 0/0. Un excès de réactif ajouté à une solution de chlorhydrate de cocaïne, donne un précipité jaune-amorphe, soluble à chaud, qui se sépare par refroidissement en gouttelettes huileuses et prend avec le temps l'état cristallin. On obtient encore un précipité avec une solution d'alcaloïde à 1/100, cependant je n'ai pu l'obtenir cristallisé même après deux jours.

Molybdate de soude. — Siemssen (196) emploie l'action combinée du molybdate de soude et du ferro-cyanure de potassium. Quand on chauffe une solution aqueuse de molybdate de soude avec un peu de solution de cocaïne, on n'obtient aucun précipité ; si on ajoute une trace de ferro-cyanure de potassium, on voit se former un précipité rouge-brun, qui est encore visible à de grandes dilutions.

Eau de brome. — Le même auteur a recommandé l'action de l'eau de brome (197), qui donne un précipité insoluble dans un excès. Il a pu avec ce réactif déceler de petites quantités de cocaïne ; pour mettre en évidence sa sensibilité, il a opéré de la façon suivante : « A un morceau d'intestin, il ajouta 1 cm^3 d'une solution à 1 0/0 de cocaïne ; après épuisement à l'alcool-éther il mit en évidence la présence de l'alcaloïde par une addition de 2 cm^3 d'eau de brome.

D'autres alcaloïdes et particulièrement l'atropine (198), pourraient causer une confusion ; la cocaïne s'en distingue par l'insolubilité du précipité.

(196) Siemssen. *Pharm. Zeitung.*, t. XLVIII, p. 534. 1903.
(197) Siemssen. *Pharm. Zeitung*, t. XLVIII, p. 941. 1903.
(198) Siemssen. *Pharm. Zeitung.*, t. XLIX, p. 92. 1904.

Nitroprussiate de soude. — Des nombreuses réactions indiquées par Reichard (199), je ne retiendrai que l'action du nitroprussiate de soude qui, en solution concentrée, donne avec le chlorhydrate de cocaïne un précipité de chloronitroprussiate.

Acide chromique et chromates alcalins. — L'acide chromique et les chromates alcalins peuvent aussi être employés avec succès pour caractériser la cocaïne ; cette réaction est parfois connue sous le nom de Metzger. Je dois rappeler cependant que dès 1862, André (200), avait proposé l'action de ces corps pour la recherche des alcaloïdes, et obtenu dès cette époque les chromates de quinine, quinidine, brucine et codéine. Aux solutions à 1/10 d'acide chromique et de bichromate, dont il trouvait l'action parfois violente, il avait substitué la solution à 1/10 de chromate neutre de potasse.

Metzger (201), qui emploie l'acide chromique, conseille d'opérer de la façon suivante : « Si à une solution de 0,05 de chlorhydrate de cocaïne dans 5 cm^3 d'eau, on ajoute cinq gouttes de solution d'acide chromique à 5 0/0, il se produit à chaque goutte un précipité net amorphe qui disparaît aussitôt. Par addition de 1 cm^3 d'acide chlorhydrique de densité 1,124, on a un précipité jaune-orange de chromate de cocaïne.

Les sulfates de spartéine et d'atropine, le chlorhydrate de pilocarpine ne donnent aucun précipité dans les mêmes conditions.

(199) Reichard. *Chemik. Zeitung*, t. XXVIII, p. 299. 1904; et *Pharm. Zentralh.*, t. XLV, p. 645, 1904 et t. XLVII, p. 347. 1906; et *Pharm. Zeitung*, t. LI, p. 168 et 591. 1906.

(200) André. *Journal de Pharm. et Chim.*, 3e sér., t. XLI, p. 341, 1862.

(201) *Pharm. Zeitung*, t. XXXIV, p. 697. 1889.

L'addition du réactif dans la solution primitivement acidulée par l'acide chlorhydrique donne un précipité cristallin jaune-orangé qu'on peut encore obtenir à la dilution de 1/1.000. Cette réaction se fait bien dans ces conditions, mais le précipité ne m'a pas paru autrement caractéristique.

Schärges (202) a encore proposé d'employer le chromate ou le bichromate de potassium de la façon suivante pour la recherche de la cocaïne : « Lorsqu'à environ 0,02 de chlorhydrate de cocaïne, on ajoute une goutte d'eau, puis 1 cm^3 d'acide sulfurique concentré, on obtient un liquide incolore. Une seule goutte d'une solution de chromate ou de bichromate de potassium produit dans le mélange un précipité qui disparaît. Si on chauffe, la couleur passe du jaune au vert et il se dégage des vapeurs invisibles qu'on peut reconnaître à l'odeur comme étant de l'acide benzoïque. »

Chlorure d'or. — Le chlorure d'or est un réactif assez sensible, puisqu'il détermine encore un trouble dans des dilutions contenant seulement 1/10.000 de chlorhydrate de cocaïne. Dans des solutions plus concentrées, il produit un précipité floconneux, devenant peu à peu cristallin, Sonnié-Moret (184) qui a beaucoup étudié les formes de ces cristaux, les trouve réellement particulières et les ramène à deux types principaux suivant qu'ils se déposent plus ou moins rapidement. Il conseille pour obtenir de bons résultats d'employer des solutions de cocaïne à une dilution telle que l'addition de chlorure d'or à 1/20 ne détermine qu'un léger précipité ou un louche. On effectue la réaction dans un verre de montre,

(202) Scharges. *Schweiz Wochensch.*, t. XXXI, p. 343, 1893.

on chauffe pour dissoudre les cristaux et on abandonne le liquide obtenu pendant 4 ou 5 heures. On examine alors au microscope le dépôt qui s'est formé.

Sonnié-Moret a étudié comparativement l'action de ce réactif, sur un certain nombre d'alcaloïdes et sur quelques composés de l'organisme susceptibles de se rencontrer dans une analyse toxicologique. Seule l'atropine lui a fourni un chloro-aurate auquel il a trouvé des formes presque semblables, toutefois, dit-il « un œil un peu habitué ne se trompera certainement pas entre les deux. »

Seiter (208), qui a étudié la même réaction ,a donné une microphotographie de ces cristaux dont Sonnié-Moret, n'avait donné qu'un dessin.

Acide picrique. — Le picrate de cocaïne peut être obtenu facilement. Il a été étudié au point de vue microchimique par Popoff.

D'après Sonnié-Moret (184), il ne serait pas si caractéristique que le chloro-aurate. Je ne partage pas cette opinion car, en se plaçant dans les conditions que j'indique, on obtient toujours le même aspect cristallin :

Sur une lame porte-objet, on met une parcelle de chlorhydrate de cocaïne avec une goutte d'eau pour le dissoudre, on y ajoute une goutte d'une solution aqueuse saturée d'acide picrique ; il se forme un précipité amorphe ; on recouvre d'une lamelle et on chauffe légèrement sur la flamme d'une toute petite lampe à alcool. Le précipité se dissout et par refroidissement, il se forme des cristaux semblables à ceux de la figure 2, planche III (gross. 60 diamètres). La cocaïne base, donne un résultat identique en opérant de la façon suivante. Sur une

lame, on met un tout petit fragment d'alcaloïde, puis une goutte d'acide chlorhydrique à 1/30 ; on chauffe pour favoriser la dissolution et on évapore à siccité, on reprend par une goutte d'eau distillée et on opère ensuite comme pour le chlorhydrate.

Chlorure mercureux. — Cette réaction due à Schell (203), bien qu'elle ne soit pas absolument caractéristique, puisque, comme nous allons le voir, d'autres alcaloïdes peuvent la donner dans certaines conditions. est cependant susceptible de fournir quelques indications, Voici d'après l'auteur en quoi elle consiste : « Si à un peu de chlorhydrate de cocaïne, on ajoute une petite quantité de chlorure mercureux et qu'on humecte légèrement avec de l'eau, le mélange ne tarde pas à prendre une teinte gris-ardoise. La réaction est si sensible que l'influence de l'haleine humide suffit à la déterminer; aucun sel d'alcaloïde ne la produit dans les mêmes conditions. Seule l'atropine la donne quand on chauffe le mélange ou qu'on y ajoute de l'alcool étendu. La cocaïne libre reste sans action. »

Cette réaction comporte quelques objections. D'abord, comme l'a remarqué Flückiger (204), l'alcaloïde non salifié traité par l'eau à l'ébullition permet de l'observer. Ainsi que cet auteur, Sonnié-Moret n'a pu l'obtenir avec l'atropine, même en présence d'alcool étendu. Mes expériences me permettent cependant, d'accord avec Ger-

(203) Schell. *Journal de Pharm. v. Elsass Lothringen*, t. XVIII. p. 8. 1891.

(204) Fluckiger *Pharmaceut. Journal and Trans.*, 3e sér., tome XVI, p. 601. 1885-1886.

(205) Gerrard. *Pharmaceut. Journal and Trans.*, 3e sér., tome XVI, p. 762. 1885-1886.

rard (205), de conclure tout différemment : trois échantillons d'atropine de provenances diverses, m'ont donné à chaud le noircissement caractéristique. La pilocarpine et particulièrement son chlorhydrate fournissent d'ailleurs, comme l'a montré Lenz (206), un résultat identique. Il est juste toutefois d'observer qu'aucun de ces alcaloïdes ne donne cette réaction avec autant de netteté et en présence de traces aussi minimes que le chlorhydrate de cocaïne. La seule précaution à observer, consiste à éviter un excès d'eau, qui nuirait à la recherche au point de l'entraver complètement.

Permanganate de potasse. — Giesel (207) a étudié le premier l'action du permanganate de potasse sur la cocaïne. Il a obtenu un précipité immédiat en ajoutant à 0,01 de chlorhydrate de cocaïne dissous dans deux gouttes d'eau 1 cm^3 d'une solution de permanganate de potasse à 0,3 0/0. Ce précipité est souvent formé de cristaux présentant un aspect caractéristique.

Lyons (207 *bis*) emploie pour obtenir cette réaction une solution déci-normale de permanganate de potasse.

Sonnié-Moret (184), conseille, pour obtenir de meilleurs résultats, un excès de permanganate. Plus récemment Seiter, (208), a repris l'étude de cette question.

Après avoir reconnu que l'acidité du milieu (optimum 1 0/0), favorisait la réaction, il propose pour mettre en

(206) Lenz. *Zeitschr. f. Analyt. Chem.*, t. XXX, p. 265. 1891.

(207) Giesel. *Pharm. Zeitung,*, t. XXXI, p. 132. 1886.

(207 *bis*) Lyons. *Amer. Journ. of. Pharm.* (Philadelphie), tome LVIII, p. 240. 1886.

(208) Seiter. *Amer. Journ. of. Pharm.* (Philadelphie), tome LXXXIII, p. 197 et 265. 1911.

évidence de très petites quantités d'alcaloïde, la technique suivante : « A 1 cm^3 de solution de cocaïne, on ajoute une goutte d'acide sulfurique à 25 0/0 et 1 cm^3 d'une solution saturée de permanganate de potasse. Après quelque temps, on prélève une goutte du liquide qu'on porte sur une lame et on recouvre d'une lamelle ; on enlève l'excès de liquide, et on fait glisser une goutte d'eau sous la lamelle en l'attirant au moyen d'un morceau de papier filtre placé du côté opposé. On examine alors au microscope et on observe des plaques cristallines rectangulaires rouges-violettes ». L'auteur a pu ainsi déceler le chlorhydrate de cocaïne en solution à 1/3.000.

Pour des recherches toxicologiques, on peut à mon avis opérer plus simplement encore : il suffit de mettre sur une lame une très petite quantité de la substance à examiner ; on ajoute une goutte d'acide sulfurique à 1 0/0 et de la solution de permanganate concentrée. En présence de cocaïne, il se forme au bout de quelques instants des cristaux d'aspect caractéristique. (Figure 3, planche III, gross. 60 diamètres).

J'ai cru devoir refaire la microphotographie du permanganate de cocaïne, le cliché publié par Seiter me paraissant insuffisamment caractéristique.

Chlorure de palladium. — Une autre réaction qui est due à Greitther (209), me semble, légèrement modifiée, susceptible de pouvoir servir à la caractérisation de la cocaïne. Voici d'après l'auteur comment elle s'effectue : « On ajoute à une goutte d'une solution de cocaïne, 2 à 3 c.c. d'eau de chlore et deux à trois gouttes de solu-

(209) Greitther. *Pharm. Zeitung*,, t. XXXIV, p. 617. 1889.

tion de chlorure de palladium à 5 0/0. On obtient un précipité rouge-brique, lentement décomposable par l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther, soluble dans l'hyposulfite de soude. »

Sonnié-Moret (184) déclare n'avoir observé aucun précipité en opérant de cette façon et constate que la solubilité du précipité dans l'hyposulfite est faible à la température ordinaire et favorisée par la chaleur.

Il attribue ses insuccès à la trop grande dilution de la solution de cocaïne et recommande pour obtenir de bons résultats de faire agir les corps dans les proportions suivantes.

Chlorhydrate de cocaïne en solution à 1/20	III gouttes
Eau de chlore récente	III gouttes
Chlorure de palladium à 1/20	II gouttes

on obtient d'après lui dans ces conditions un précipité de couleur rouge-minium paraissant amorphe. Si l'on effectue l'opération sur un verre de montre avec 40 ou 50 gouttes d'eau de chlore, on n'a plus de précipité immédiat, mais au bout d'un quart d'heure on voit se former des agglomérats cristallins, beaucoup plus caractéristiques.

Je citerai maintenant son appréciation sur la sensibilité de cette réaction : « J'ai encore obtenu des cristaux en répétant l'expérience avec 1 milligr. de cocaïne, mais si on n'était pas prévenu qu'on se trouve en présence de ce sel, je ne sais si on pourrait tirer des conclusions bien fermes d'un pareil résultat. Je crois que pour se trouver dans de bonnes conditions opératoires, il faudrait disposer pour la réaction d'au moins 5 à 6 milligrammes de l'alcaloïde. Je répète que ce dernier ne

devra pas être en solution trop étendue, c'est pour cette raison qu'en effectuant la recherche d'après les données de Greitther on n'obtient rien en général, bien qu'il dépose à la longue des cristaux au sein du mélange ; mais quand on n'est pas prévenu, on jette souvent son essai avant que les cristaux en question aient eu le temps de se former. C'est apparemment la raison pour laquelle maint opérateur qui avait essayé sans succès cette réaction, m'a répondu qu'elle ne valait rien du tout. »

Cette réaction est particulièrement intéressante par ce fait qu'elle est spéciale à la cocaïne. Greitther n'avait obtenu aucun résultat semblable avec 70 alcaloïdes différents. Sonnié-Moret a pu faire les mêmes constatations sur un certain nombre de substances. D'après mes expériences, la cocaïne, la nicotine, la pilocarpine, la spartéine, l'atropine, sont également sans action.

Comme Sonnié-Moret, je pense cependant que c'est surtout dans la forme des cristaux qu'il faut chercher le point caractéristique de la réaction. Aussi-faut-il s'ingénier à les produire le plus commodément possible et sur des quantités de substance très minimes. On obtiendra de très bons résultats en opérant ainsi que suit :

Sur une lame porte-objet, on place un petit cristal de chlorhydrate de cocaïne, on y ajoute une à deux gouttes d'eau de chlore, puis une goutte de solution de chlorure de palladium à 1/20, au bout de quelques instants on voit se former des cristaux de chloropalladate de cocaïne qui, au microscope, présentent un aspect caractéristique (Figure 4, Pl. III, gross. 150 diamètres).

Je ne nie point qu'une dilution trop grande de la liqueur cocaïnique puisse retarder ou empêcher la réaction, mais, à mon avis, c'est surtout sur l'eau de chlore

qu'il est nécessaire d'attirer l'attention. Au cours de mes nombreux essais, j'ai pu remarquer que les cristaux se forment d'autant mieux et d'autant plus rapidement que l'eau de chlore est plus récente et plus concentrée. Cette remarque est particulièrement importante lorsqu'on opère sur de très petites quantités d'alcaloïde.

Une solution d'eau de chlore préparée depuis huit jours seulement ne me donnait plus au bout de ce temps aucun résultat, bien que l'odeur du gaz fût encore très prononcée. Il sera donc préférable d'opérer avec une solution saturée et préparée autant que possible au moment du besoin.

Réactions basées sur le dédoublement de la cocaïne. — On sait que la cocaïne dans certaines conditions peut se dédoubler facilement par l'hydratation en ecgonine, acide benzoïque et alcool méthylique ; cette propriété a été utilisée pour sa caractérisation dans certaines réactions, qui mettent en évidence ces produits de dédoublement. Ces réactions sont les suivantes :

1° *Réaction de Biel.* — Biel (210), conseille d'opérer de la façon suivante : « On dissout 0,03 de cocaïne dans 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et on chauffe la solution une à deux minutes au bain-marie. Après refroidissement, on ajoute 3 cm³ d'eau, il se dégage une odeur d'éther méthylique de l'acide benzoïque et au bout d'une demi-heure, il se sépare de l'acide benzoïque. » Schärges (211) met en évidence la séparation de l'acide benzoïque de la façon suivante : « On dissout un peu de cocaïne base ou de son chlorhydrate dans l'eau dis-

(210) Biel. *Pharm. Zeitung.*, t. XXXI, p. 132. 1886.
(211) Scharges. *Schweiz. Wochensch.*, t. XXVII, p. 294. 1889.

tillée, l'addition d'une goutte de perchlorure de fer détermine une coloration jaune. Si l'on porte à l'ébullition, sous l'influence de l'acide benzoïque mis en liberté, la coloration du mélange devient orange d'abord, puis bientôt rouge. »

Siemssen (212) a indiqué un mode opératoire peu différent de celui de Biel : « On dissout 0,01 de chlorhydrate de cocaïne dans 1 cm³ d'acide sulfurique concentré et on chauffe lentement pendant cinq minutes à 100°. Par addition de 2 cm³ d'eau distillée, on observe une odeur intense d'éther benzoïque et la séparation de cristaux d'acide benzoïque ». Enfin Aurelj (213)) a proposé une nouvelle modification de cette réaction : « On distille 250 cm³, d'une solution à 1 0/0 de chlorhydrate de cocaïne en présence d'un peu d'acide sulfurique. Dans les premières parties du distillat, on met en évidence l'alcool méthylique au moyen de bichromate de potasse et d'acide sulfurique concentré ; si l'on pousse plus loin la distillation on obtient par refroidissement des cristaux d'acide benzoïque que l'on peut facilement identifier. »

Je ne m'arrêterai pas à cette dernière modification qui exige beaucoup d'alcaloïde et ne présente aucun avantage. On obtiendra au contraire de bons résultats en suivant le mode opératoire indiqué par Siemssen et qui permet même de déceler des quantités d'alcaloïde bien inférieures à celles qu'il a indiquées.

2° *Réaction de Ferreira da Silva* (214). D'après l'au-

(212) Siemssen. *Pharm. Zeitung*,, t. XLVIII, p. 534. 1903.

(213) Aurelj. *Giorn. Chim. Pharm.*, t. LIII, p. 385. 1904.

(214) Ferreira da Silva. *Comptes Rendus d. l'Acad. d. Sciences*, t. XIV, p. 348. 1890.

teur : « On traite un peu de cocaïne ou d'un de ses sels par l'acide azotique fumant de densité 1,4 et on évapore à siccité au bain-marie. Si on ajoute au résidu une à deux gouttes de solution alcoolique concentrée de potasse, il se dégage une odeur de menthe poivrée. »

Béhal (215), qui a étudié cette question, arrive aux conclusions suivantes :

1° L'odeur de menthe poivrée ne ressemble que de très loin à celle de la menthe poivrée.

2° Le principe aromatique qui se forme est constitué par du benzoate d'éthyle.

3° L'intervention de l'acide azotique n'est pas indispensable, mais cependant augmente la netteté de la réaction.

Patein (216), de son côté, a indiqué le mode opératoire suivant, qui permet, dit-il, de reconnaître des portions de milligramme de cocaïne. « On évapore dans un verre de montre un peu de solution de cocaïne au bain-marie ou à l'étuve ; on divise le résidu sec dans l'alcool à 95° ; puis on ajoute une pastille de potasse caustique, qu'on promène à l'aide d'un agitateur. Il se dégage une odeur caractéristique intense. Sonnié-Moret emploie le procédé de Patein, mais au lieu de la potasse caustique solide, il préfère verser sur le résidu deux à trois gouttes de solution alcoolique de potasse en agitant vivement. En opérant de la sorte, le dégagement odorant est d'après lui moins durable, mais plus intense.

J'ai répété ces divers modes opératoires, je préfère

(215) Behal. *Journ. Pharm. Chim.*, 5e série, t. XXII, p. 539. 1890.

(216) Patein. *Journ. Pharm. et Chim.*, 5e série, t. XXIII, page 553. 1891.

suivre rigoureusement les indications de Patein, qui permettent à la réaction de s'effectuer plus lentement, mais en évitant avec soin un excès d'alcool. Cette remarque a son importance, car au début l'odeur de la réaction se trouve masquée par celle de l'alcool. Toutefois, malgré sa sensibilité, cette réaction ne peut servir seule à la caractérisation de la cocaïne, car il est parfois difficile d'apprécier une odeur qui, pour Ferreira da Silva est celle de la menthe poivrée, pour Béhal et Patein celle du benzoate d'éthyle (que Béhal a isolé et caractérisé), et qui rappelle à Sonnié-Moret celle du tabac.

D'ailleurs, d'après Béhal, elle devrait être fournie par tous les corps renfermant dans leur constitution le groupement benzoïle. Léger (217) a pu vérifier cette assertion pour un certain nombre de substances, entre autres l'aconitine et l'acide hippurique.

3° *Réaction de Kuborne.* — Une autre réaction due à l'action de l'acide azotique et de la potasse caustique est due à Kuborne (218). D'après cet auteur : « On évapore un peu de cocaïne avec de l'acide azotique de densité 1,4, jusqu'à siccité au bain-marie. L'addition après refroidissement de quelques gouttes d'une solution de potasse caustique dans l'alcool éthylique ou mieux dans l'alcool amylique, ne détermine aucun changement. Si on chauffe ensuite au bain-marie, il se développe une magnifique coloration violette. » (Je n'ai jamais pu obtenir cette coloration.)

(217) Léger. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e série, t. XXVI, p. 538. 1892

(218) Kuborne. *Pharm. Zentralh.*, t. XXXIII, p. 411, 1892.

4° *Réaction de Vitali.* — Vitali (219) a proposé la réaction suivante, pour identifier la cocaïne ; voici en quoi elle consiste : « On dissout un peu de cocaïne ou de son chlorhydrate dans l'acide sulfurique de densité 1,84, on y ajoute environ 3 fois son poids d'iodate de potassium ou de sodium et on chauffe doucement au bain-marie ; on a des stries vert-clair, vert-foncé et bleu. Si on chauffe davantage, le liquide devient violacé et l'iode s'en va. La sensibilité est si grande d'après l'auteur qu'il a pu découvrir 0 gr. 00005 de chlorhydrate et 0 gr. 000044 de base. Flückiger (220) n'a pas obtenu la coloration bleue, il considère que la réaction est due à l'acide benzoïque mis en liberté.

Des expériences que j'ai effectuées sur divers échantillons de cocaïne et de chlorhydrate, j'ai pu tirer les conclusions suivantes :

1° Pour obtenir les colorations bleues que l'auteur indique, il est nécessaire d'effectuer l'opération au bain-marie. Flückiger a opéré en chauffant l'alcaloïde avec l'acide jusqu'à émission de fumées blanches d'anhydride sulfurique. Si on ajoute à ce moment l'iodate de potasse, la réaction est tellement rapide que le mélange passe par toutes les nuances indiquées sans qu'il soit possible de percevoir la coloration bleue.

2° La réaction est bien due à l'acide benzoïque, on peut s'en convaincre facilement en opérant sur ce corps directement ; pour ce motif elle peut n'être pas très caractéristique.

Quant à la sensibilité, je n'ai pu l'apprécier à des li-

(219) Vitali. *Bollet form.* dispensa. XII. Déc. 1890, d'après *Pharmaceut. Zentralh.*, t, XXXII, p. 362. 1891.
(220) Fluckiger. *Pharm. Zeitung*,, t. XXXVI, p. 72. 1891.

mites aussi reculées que l'indique l'auteur, car en présence de quantités minimes d'alcaloïde, les colorations sont réellement atténuées.

Au cours de mes travaux, j'ai eu connaissance d'expériences faites au Laboratoire de Physiologie de la Pharmacie Centrale de France, par le Dr H. Dorléans sur « la toxicité comparée de divers chlorhydrates de cocaïne ». Il m'avait paru intéressant d'examiner si les réactifs généraux ou les diverses réactions pouvaient à ce point de vue fournir quelques renseignements. J'ai pu tenter ces expériences, grâce à l'amabilité du Dr Dorléans qui a bien voulu me confier quelques-uns de ses produits, je lui adresse ici tous mes plus sincères remerciements.

Les réactifs généraux ne m'ont fourni aucune différence appréciable au point de vue de la sensibilité; quant aux réactions que nous venons d'étudier, elles ont été identiques pour tous les échantillons. Je n'ai donc pu tirer aucune conclusion de cet examen chimique des cocaïnes de provenances diverses que j'ai examinées.

De l'exposé de ces nombreuses réactions, il résulte qu'aucune n'est suffisante à elle seule pour permettre d'identifier la cocaïne. Si l'on a assez de matière pour effectuer ces diverses recherches, on pourra cependant conclure à sa présence par la concordance de plusieurs résultats. L'acide picrique, les réactions de Biel, de Ferreira da Silva modifiée par Patein et surtout de Giesel et de Greitther, pourront fournir de précieuses indications.

PLANCHE I



Fig. 1.



Fig. 2.

Chlorhydrate de Conine.
(Gross. 150 diam.).

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE
PARIS



Fig. 3.
Picrate de Nicotine
(Gross. 150 diam.).



Fig. 4.
Picrate de Pilocarpine.
(Gross. 60 diam.).

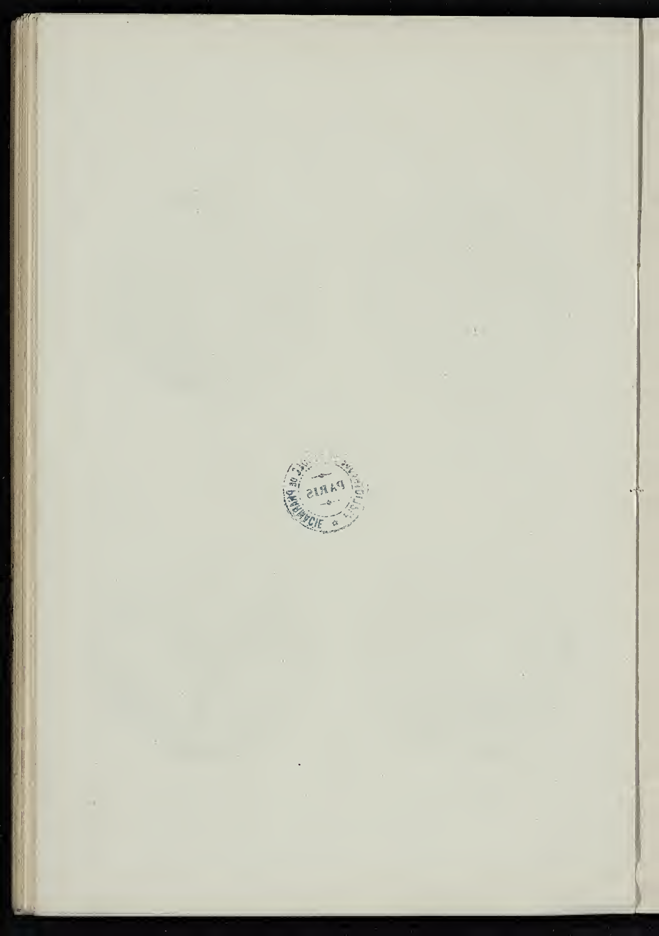

PARIS

PLANCHE II



Fig. 1.
Picrate de Pilocarpine.
(Gross. 60 diam.).



Fig. 2.
Picrate de Pilocarpine.
(Gross. 60 diam.).

BIBLIOTHEQUE DE L'ECOLE DE PHARMACIE
PARIS

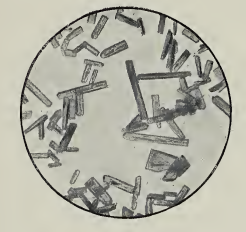


Fig. 3.
Picrate de Pilocarpine.
(Gross. 60 diam.).

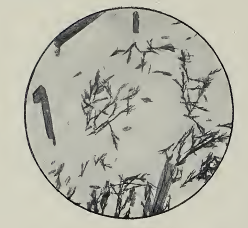


Fig. 4.
Picrate de Pilocarpine.
(Gross. 60 diam.).

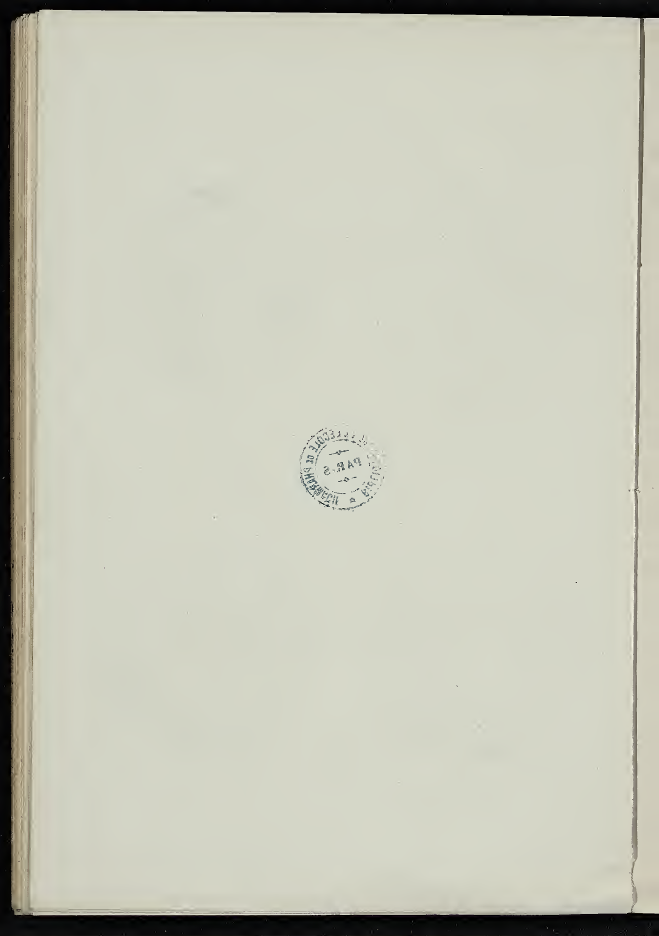


PLANCHE III

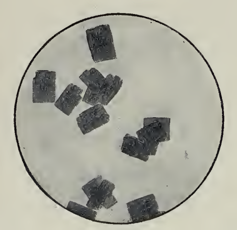


FIG. 1.
Picrate d'Atropine
(Gross. 150 diam.).



FIG. 2.
Picrate de Cocaïne.
(Gross. 60 diam.).

BIBLIOTHEQUE DE L'ECOLE DE PHARMACIE PARIS

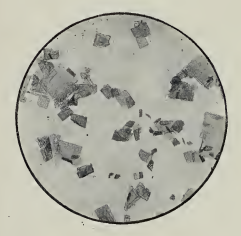


FIG. 3.
Permanganate de Cocaïne
(Gross. 60 diam.).

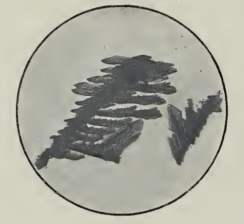


FIG. 4.
Chloropalladate de Cocaïne.
(Gross. 150 diam.).

TROISIEME PARTIE

Complément bibliographique

I. — Réactifs de précipitation.

Iode-acide iodhydrique (*Réactif de Selmi*) (221). On l'obtient en faisant passer un courant continu d'hydrogène sulfuré, dans un mélange de 150 grammes d'eau et 20 grammes d'iode finement pulvérisé jusqu'à ce que l'iode soit complètement dissous. On décante le liquide, pour le séparer du dépôt de soufre qui s'est formé, et on lave ce dernier à l'eau distillée. Les eaux de lavage sont réunies à la solution primitivement obtenue, et on chauffe à une chaleur modérée, jusqu'à expulsion complète de l'hydrogène sulfuré. On filtre et on sature d'iode au bain-marie. Après refroidissement, on décante le réactif pour le séparer de l'iode qui s'est déposé.

Chlorure d'iode. — Ce réactif a tout d'abord été préconisé par Sérullas (222), pour la précipitation des alcaloïdes. Dittmar (223), l'obtient par dissolution d'io-

(221) Selmi. *Nuovo processo generale per la richerca delle sostanse venefice*, p. 54, Bologne, 1875, d'après Guareschi et Kunz-Krause, *Alkaloïde*, p. 34, Berlin, 1896-1897

(222) Serullas. *Annales Chimie et Physique*, 2[e] sér., T. XLV, p. 68 et 274.

dure de potassium et de nitrate de soude dans l'acide chlorhydrique, ou encore par l'action du chlore sur l'iode en suspension dans l'eau.

Chlorure d'antimoine. — Les solutions de chlorure d'antimoine, dans l'acide chlorhydrique précipitent, d'après Godeffroy (224), un certain nombre d'alcaloïdes.

Iodo-antimoniate de potassium. — Dragendorff (225), qui a indiqué ce réactif, le prépare d'une façon analogue à celui à l'iodo-bismuthate de potassium.

Acide phospho-antimonique. (*Réactif de Schultze*) (226). — On prépare ce réactif, en versant goutte à goutte le perchlorure d'antimoine, dans une solution aqueuse d'acide phosphorique, ou d'après Dragendorff, de phosphate de sodium. D'après l'auteur, ce réactif donne avec les alcaloïdes, des précipités analogues à ceux obtenus avec l'acide phosphomolybdique.

Sulfoantiamoniate de soude. (*Sel de Schlippe*), a été recommandé par Palm (227).

Bromure de potassium bromé. — Ce réactif s'obtient par dissolution de brome dans une solution aqueuse de bromure de potassium. Analogue au réactif de Bouchardat.

(223) Dittmar. *Berichte d. deust. Chem. Gesell.*, t. XVIII, page 1612. 1885.

(224) Godeffroy. *Zeitsch. f. Rüssland*, t. XV, p. 673. 1876.

(225) Dragendorff *Manuel de Toxicologie*, 2e édit. franç., p. 167. 1886.

(226) Schultze. *Liebig's Annal. f. Chemie u. Pharm.*, t. CIX, p. 177. 1859.

(227) Palm. *Zeitsch. f. Analyt. Chemie*, t. XXII, p. 225. 1883.

Acide chromique. Chromate et bichromate de potassium. — André (228) a proposé comme réactif des alcaloïdes, la solution de chromate neutre de potasse à 1/10e qui, avec un certain nombre d'entre eux, donne des précipités cristallins. Antérieurement, il faisait usage d'acide chromique ou de bichromate à 1/10e, mais il dût abandonner ces corps dont l'action était parfois trop violente.

Azotate d'urane. — Ce sel a été indiqué comme réactif par Aloy (229). On emploie sa solution aqueuse à 5 0/0 neutralisée très exactement, jusqu'à commencement de précipitation par l'ammoniaque.

Chlorure de plomb. — Employé par Palm (230) en solution dans l'eau distillée pure, ou mieux dans l'eau chargée de chlorure de sodium. L'auteur a fait remarquer qu'on ne peut, dans ce cas, employer l'alcaloïde à l'état de sulfate, parce que l'acide sulfurique précipiterait le plomb.

Bromo-mercurate de potassium. — A été utilisé par Grove (231) aux lieux et places d'iodo-mercurate de potassium. On l'obtient d'une façon identique.

Iodo-mercurates. — Herder (232) a proposé pour précipiter les alcaloïdes, toute une série de réactifs analogues à celui de Mayer-Valser, mais dans lesquels le potassium est remplacé par le baryum, le calcium, le cœ-

(228) André. *Journ. Pharm. et Chim.*, 3e sér., t. XLI, p. 341, 1862.
(229) Aloy. *Bull. Soc. Chimique*, 3e sér., t. XXIX, p. 610. 1903.
(230) Palm. *Zeitsch. f. Analyt, Chemie*, t. XII, p. 227. 1883.
(231) Grove. *Quarterly Journal*, t. XII, p. 97. 1858.
(232) Herder. *Archiv. d. Pharm.*, t. CCXLIV, p. 121, 1906.

sium, le strontium, le rubidium, le sodium, l'ammonium ou le lithium.

Cyanure double d'argent et de potassium. — D'après Dragendorff (233), on prépare ce réactif dont la conservation est difficile, au moment du besoin, en mélangeant une solution d'azotate d'argent avec un grand excès d'une solution de cyanure de potassium pur. Pour précipiter les alcaloïdes, on verse un excès de réactif dans leurs solutions aussi peu acides que possible.

Cyanure double de cuivre et de potassium (233), signalé par le même auteur que le précédent, s'obtient d'une façon semblable à partir de la solution de sulfate de cuivre.

Sulfocyanure de platine et de potassium (234). — Ce sel est employé, comme réactif, en solution aqueuse à 4 ou 5 0/0. Les précipités obtenus, rouges, orangés ou jaunes, cristallisent très bien dans la plupart des cas.

On obtient le sulfocyanure de platine et de potassium en faisant dissoudre 4 à 5 grammes de chlorure de platine dans une solution de sulfocyanure de potassium, chauffée à 70-80° et contenant 40 grammes de sel pour 400 grammes d'eau. Après avoir agité la solution pour dissoudre le chloroplatinate de potassium qui se dépose tout d'abord, on doit avoir une solution limpide très rouge, qui cristallise par refroidissement.

Cyanure double de platine et de potassium (*Réactif Dellfs-Schwarzenbach*). — L'emploi de ce réactif a été

(233) Dragendorff. *Manuel de toxicologie*. 2e édit. franç., p. 173, Paris, 1886.

(234) Guareschi u. Kunz-Krauze. *Alkaloïde*, p. 31, Berlin. 1896-1897.

recommandé d'abord par Schwarzenbach (235), puis par Dellfs (236). Van der Burg (237) l'a utilisé pour précipiter les alcaloïdes du quinquina.

Chlorures d'iridium, de rhodium et de palladium. — Dragendorff (238) a utilisé ces corps associés aux chlorures d'ammonium ou de potassium. Leurs propriétés avaient déjà été signalées avant lui, par Planta de Reichenau.

Sulfocyanure de potassium. — Dans un mémoire sur la recherche de la strychnine dans les cas d'empoisonnement public en 1834, W. Artus (239) indique que si on ajoute à une solution d'acétate de strychnine, quelques gouttes d'une solution dans l'eau distillée de sulfocyanure de potassium, on obtient un précipité immédiat. Deux ans plus tard (240), il étudie l'action de ce réactif sur d'autres alcaloïdes. Lepage (241), Gmelin (242), et plus récemment Skey (243), ont décrit quelques-unes de ces combinaisons.

(235) Schwarzenbach.. *Wittstein's Viertel. Zeitsch.*, t. VI, page 422, 1857.

(236) Dellfs. *Neues Jahrbuch. Ph.* t. XXI-XXII, p. 31 1864.

(237) Von der Burg. *Zeitsch. f. Analyt. Chem.*, t. IV, p. 296. 1865.

(238) Dragendorff. *Pharm. Zeitschr. f. Rüssland*, t. V, p. 83, 1866,

(239) Artus. *Erdmann's Journ. für. Prat. Chem.*, t. III, p. 317, 1834.

(240) Artus. *Erdmann's Journ. für. Prat. Chem.*, t. VIII, page 252, 1836.

(241) Lepage. *Journ. Pharm. et Chim.*, 2e sér., t. XXIV, p. 192 (note), 1838 et 2e sér., t. XXVI, p. 140, 1840.

(242) Gmelin. *Handbuch d. Chemie*, t. IV. 157, 1848.

(243) Skey. *The. Chem. News*, t. XVII, p. 150 et 184, 1868.

Chlorure de zinc. — Godeffroy (244) a étudié l'action d'une solution de chlorure de zinc qui donne avec certains alcaloïdes en solutions chlorhydriques des précipités cristallins.

Iodure double de zinc et de potassium. — Ce réactif a été proposé par Dragendorff (245). Sa préparation est identique à celle de l'iodure double de bismuth et de potassium du même auteur.

Cyanure de cobalt et de potassium, de nickel et de potassium. — Les solutions de ces sels ont été recommandées par Herder (246), comme réactifs généraux des alcaloïdes.

Ferri et ferrocyanures de potassium. — En 1846, Dollfus (247) publie une communication sur les combinaisons des ferro et ferricyanures avec les bases organiques, notamment la quinine et la cinchonine. Longtemps après, en 1887, Holtz et Beckürts (248) étudient celles de strychnine et de brucine. La même année, Plügge (249), examine la façon dont se comportent les alcaloïdes de l'opium avec les ferro et ferricyanures.

Enfin, Beckürts (250) étend cette étude à un plus grand nombre d'alcaloïdes.

(244) Godeffroy. *Pharm. Zeitschr. f. Rüssland*, t. XV, p. 673. 1876.

(245) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e édit. franç., page 171, Paris 1886.

(246) Herder. *Inaugural-Dissertation*, Strasbourg, 1905.

(247) Dollfus. *Liebig's Ann. Chemie u. Pharm.*, t. LXV, p. 224. 1846.

(248) Holtz et Beckurts. *Pharm. Zentralh.*, t. XXVII, p. 107. 1887.

(249) Plugge. *Archiv. der Pharm.*, t. CCXXV, p. 805. 1887.

(250) Beckurts. *Archiv. der Pharm.*, t. CCXXVIII, p. 347. 1890.

Il obtient des précipités amorphes ou cristallisés, blancs ou colorés, en ajoutant aux solutions fortement chlorhydriques d'alcaloïdes, une solution aqueuse, concentrée fraîchement préparée de ferri ou ferrocyanure en ayant soin d'éviter d'en employer un excès.

Permanganate de potasse. — On doit encore à Beckürts (251), la description de l'action d'une solution décinormale de permanganate de potasse sur un grand nombre d'alcaloïdes.

Iodo-platinate de potassium. — Ce réactif a été indiqué par Selmi (252), qui l'a employé notamment pour différencier la conine de la nicotine. On le prépare d'après l'auteur : « En versant une solution d'iodure de potassium dans une solution de chlorure de platine jusqu'à ce que le précipité ne se dissolve plus et que toute odeur iodique ait disparu. On obtient de même l'iodoaurate de potassium.

Acide picrolonique. — Knorr (253), le premier, a signalé l'action de l'acide picrolonique sur les bases organiques. — Steudel (254) qui l'a étudié ensuite, indique la préparation de ce corps, due à Bertram (255). Cette préparation a été ensuite perfectionnée par Zeine (256). Parmi les différents auteurs qui ont étudié les picrolonates, il convient surtout de signaler Matthes et O. Ram-

(251) Beckurts. *Iahresbericht üb. d. For. d. Pharmacie*, p. 244. 1886,

(252) Selmi. *Gazetta Chimica Italiana*, t. V, p. 255. 1875.

(253) Knorr. *Liebig's Annal. f. Chem. u. Pharm.* t. CCXXXVIII, page 147, 1887.

(254) Steudel. *Zeitschrifft f. Physiolog. Chem.*, t. XLIV, page 157, 1905.

(255) Bertram. *Inaugural Dissertation*. Iéna, 1892.

(256) R. Zeine. *Inaugural Dissertation*. Iéna, 1906.

stedt (257) Warren et Weiss (258) et Wheeler et Jameson (259).

Acide picrique. — L'action de l'acide picrique sur les alcaloïdes fut remarquée et étudiée dès 1840 par Kemp (260). Hager (261) qui, par la suite, reprit cette question, a recommandé, pour obtenir les picrates, l'emploi d'une solution saturée à froid d'acide.

Arrhénal. — Ce réactif préparé par Vitali (262) est une solution de 1 gramme d'arrhénal (méthylarsinate disodique) dans 100 grammes d'eau distillée. Les précipités, que l'on peut obtenir en milieu neutre ou acide, cristallisent facilement pour la plupart. L'auteur en a donné des dessins.

Asaprol. — Riegler (263) a employé pour précipiter les alcaloïdes, le réactif suivant :

Asaprol	8 gr.
Acide citrique	8 gr.
Eau distillée	200 gr.

Ce réactif qu'il avait proposé pour la recherche de l'albumine (264) dans l'urine, permet encore de mettre en évidence les albumoses et les peptones.

(257) Matthes et O. Ramstedt. *Archiv. d. Pharm.*, t. CCXLV, p. 116, 1907. et *Zeitschrifft. f. Physiol. Chem.*, t. LXIV, p. 337, 1910.

(258) Warren et Weiss. *Journal of. Biol. Chem.* (Saint-Louis Missouri), t. III, p. 327. 1907.

(259) Wheeler et Jameson. *Journal of. Biol. Chem.* (Saint-Louis Missouri), t. IV, p. 3, 1908.

(260) Kemp. *Repertorium der Pharmacie* (Büchner), 2e sér., tome XXI, p. 164. 1840.

(261) Hager. *Pharm. Zentrh.*, t. X, p. 131. 1869.

(262) Vitali. *Bollett. Chem. Pharm.*, t. XLIV, p. 229, 1905.

(263) Riegler. *Wiener med. Blätt.*, n° 13, 1896, d'après *Pharm. Zentralh.*, t. XXXVII, p. 845. 1896.

(264) Riegler. *Pharm. Zentralh.*, t. XXXVIII, p. 349. 1897.

II. — Réactifs de coloration.

Perhydrol. — Schaer (265) a recommandé, pour identifier les alcaloïdes, l'emploi d'un réactif obtenu en mélangeant avec précaution 1 volume de perhydrol et 10 volumes d'acide sulfurique pur.

Pour obtenir les réactions, on met en contact sur une soucoupe 1 cm^3 du réactif avec 5 à 10 milligr. de substance.

Acide sulfurique, acide azotique. (*Réactif d'Erdmann*) (266). — L'acide sulfurique concentré contenant des traces d'acide azotique, peut donner avec ces alcaloïdes, des réations colorées.

On le prépare de la façon suivante : « On dilue 6 gouttes d'acide azotique de densité 1,25 dans 100 grammes d'eau distillée ; puis à 10 gouttes de ce mélange, on ajoute 20 grammes d'acide sulfurique concentré et pur. » C'est cette dernière solution qui constitue le réactif.

(265) Schaer. *Journ. d. Pharm. Elsass. Lothringen*, t. XXXVII, p. 220, 1910.

(266) Erdmann. *Liebig's Annalen der Chemie, u. Pharm.*, t. CXX, p. 188. 1861.

Acide perchlorique (*Réactif de Fraude*) (267). — D'après l'auteur, ce réactif est une solution d'acide perchlorique de densité 1,13 ou 1,14, contenant environ 20 0/0 d'acide. Pour caractériser les alcaloïdes on le fait bouillir avec la substance à examiner, en prenant soin qu'il soit toujours en excès.

Acide sulfosélénique. Sulfosélénite de soude. — Lafon (268) a proposé pour identifier la codéine, une solution de 1 gramme de sélénite d'ammonium dans 20 cm³ d'acide sulfurique concentré.

Ferreira da Silva (269) a ensuite montré qu'on pouvait avantageusement étendre l'emploi de ce réactif à un assez grand nombre d'alcaloïdes. Plus récemment, Mecke (270), a obtenu des réactions analogues avec une solution à 1/200e d'acide sélénique, dans l'acide sulfurique concentré.

Fluoniobate de potassium. — Bronciner (271) avait tout d'abord étudié l'action du niobate d'ammonium, dissous dans l'acide sulfurique. Ayant remarqué que la solution s'opérait difficilement, il employa par la suite le fluoniobate de potassium. Il prépare son réactif de la façon suivante : On dissout 1 gr. de sel dans

(267) Fraude. *Berichte d. deust. Che. Gesell.*, t. XII, p. 1558. 1879.

(268) Lafon. *Comptes Rendus Acad. des Sciences*, t. C, p. 1543. 1885.

(269) Ferreira da Silva. *Journ. Pharm. et Chim.*, 5e sér. tome XXIV, p. 102. 1891.

(270) Mecke. *Zeitsch. f. öffent. Chemie*, t. V, p. 351, d'après *Zeitsch. f. analyt. Chemie*, t. XXXIX, p. 468. 1900.

(271) Bronciner. *Journ. Pharm. et Chimie*, 5e sér., t. XVIII, p. 204. 1888.

40 cm³ d'acide sulfurique concentré, puis on chauffe légèrement de manière à chasser l'acide fluorhydrique.

Trichlorure d'antimoine. — W. Smith (272) a obtenu quelques réactions colorées, en ajoutant les alcaloïdes dans du chlorure d'antimoine fondu.

Sulfovanadate d'ammonium. (*Réactif de Mandelin*) (273). — Ce réactif est une solution de 1 gramme de vanadate d'ammonium, dans 200 cm³ d'acide sulfurique concentré. Kundrat (274) qui a légèrement modifié cette formule, indique comme proportions 0,1 de sel pour 10 cm³ d'acide.

Vanadate de soude et sulfate de cuivre. — Jaworowski (275), à qui l'on doit ce réactif, le prépare de la façon suivante : « On dissout à chaud 0 gr. 30 de vanadate de soude dans 100 cm³ d'eau distillée. A la solution refroidie, on ajoute une solution de 0 gr. 30 de sulfate de cuivre dans 10 cm³ d'eau, et autant d'acide acétique qu'il en faut pour dissoudre le précipité qui s'est formé (ordinairement 7 à 8 gouttes). On filtre. »

Pour effectuer les réactions on dissout les alcaloïdes salifiés dans 4 à 5 cm³ d'eau. Si l'on se trouve en présence de la base pure, on ajoute 1 à 10 gouttes d'acide acétique étendu (1/18) et on chauffe si nécessaire.

(272) W. Smith. *Berichte d. deust. Ch. Gesell.*, t. XII, p. 1420. 1879.

(273) Mandelin. *Pharm. Zeitsch. f. Rüssland*, t. XXII, p. 345, 361, 377. 1883.

(274) Kundrat. *Chemiker Zeitung*, t. XIII, p. 265. 1889.

(275) Jaworowski. *Pharm. Zeitschrifft f. Rüssland*, t. XXXV, p. 326. 1896.

Après refroidissement, on ajoute à la solution une goutte de réactif.

Sulfotellurate d'ammonium. — Bronciner (276) qui a proposé ce réactif, l'obtient en triturant 1 gramme de tellurate d'ammonium avec 20 grammes d'acide sulfurique et décantant la solution claire de la partie insoluble.

Sous l'influence de l'acide, une partie du sel se décompose, d'après l'auteur, avec dégagement d'hydrogène telluré.

Chlorate de potasse, acide chlorhydrique. — Ce réactif connu aussi sous le nom d'*euchlorine* que lui a donné Bloxam (277) est d'une préparation facile : On mélange une solution étendue de chlorate de potasse avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que la liqueur ainsi obtenue ait une forte coloration jaune. On dilue ensuite avec de l'eau distillée, pour obtenir un liquide jaune clair.

Ce réactif versé dans les solutions chlorhydriques d'alcaloïdes chauffées à l'ébullition, donne, s'il y a lieu, des réactions caractéristiques.

Potasse caustique. — Lenz (278), en chauffant une parcelle d'alcaloïde avec un peu de potasse fondue, a pu obtenir quelques colorations caractéristiques.

Oxyde de cerium. — Sonnenschein (279) a indiqué

(271) Bronciner. *Journ. d. Pharm. et Chimie*, 5e sér., t. XXI, p. 468. 1890.

(277) Bloxam. *The Chemical News*, t. LV, p. 155. 1887.

(278) Lenz. *Zeitsch. f. Analyt. Chemie*, t. XXV, p. 29. 1886.

(279) Sonnenschein. *Berichte d. deust. Chem. Gesell.*, t. III, p. 633, 635. 1870.

certaines colorations obtenues en ajoutant à l'alcaloïde dissous dans une goutte d'acide sulfurique, un peu d'oxyde de cerium. Il est nécessaire de remarquer que l'oxyde seul se dissout déjà avec une coloration rouge brun.

Chlorure de zinc. — Jorissen (280) qui a préconisé ce réactif, l'obtient par dissolution de 1 gr. de chlorure de zinc, pur, fondu, dans un mélange de 30 cm³ d'eau et 30 cm³ d'acide chlorhydrique.

Le chlorure de zinc doit être très pur et principalement *totalement* exempt d'acide azotique ou d'azotates. On le prépare en faisant réagir l'acide chlorhydrique pur sur du zinc distillé. On filtre la solution obtenue sur un tampon de coton de verre, on évapore à sec et l'on fond.

Pour obtenir les colorations, on évapore à siccité au bain-marie les solutions d'alcaloïdes ou de leurs chlorhydrates. On ajoute alors 1 à 2 gouttes de réactif et on évapore à nouveau.

Czumpélitz (281), sous le nom duquel ce réactif est parfois connu, opère d'une façon identique.

Sulfomolybdate de soude (*Réactif de Fröhde*). — Ce réactif avait d'abord été propose par Fröhde (282) pour la morphine. Divers auteurs, entre autres Dragendorff (283), ont étendu son action à beaucoup d'autres

(280) Jorissen. *Bulletin d. Acad. Roy. d. Belgique*, 2e sér., tome XLVIII, p. 359, 1879.

(281) Czumpelitz. *Pharmaceutishe Post*,, t. XIV, p. 47. 1881.

(282) Fröhde. *Archiv. d. Pharm.*, t. CVI, p. 54. 1866.

(283) Dragendorff. *Manuel de Toxicologie*, 2e édit. franç., p. 186, 1886, Paris.

alcaloïdes. On l'obtient en dissolvant le molybdate de soude dans l'acide sulfurique concentré, en quantité telle que chaque centimètre cube d'acide contienne environ 0,005 de sel. On a parfois indiqué des formules différentes, elles ont le défaut de donner des colorations très intenses ou très faibles suivant qu'elles contiennent trop ou trop peu de molybdate de soude.

Sulfomolybdate d'ammonium. — Ce réactif dû à Buckingham (284) n'est qu'une modification du précédent. On l'obtient en dissolvant 1 partie de molybdate d'ammoniaque dans 16 parties d'acide sulfurique concentré.

Chloral, bromal, paraldéhyde et, en général, tous les autres corps fournissant facilement des produits de réduction donnent, d'après Brünner (285), des colorations caractéristiques avec les alcaloïdes.

Sucre et acide sulfurique. — Schneider (286), ayant remarqué que sous l'influence simultanée du sucre et de l'acide sulfurique, la morphine donnait une coloration rouge, étendit cette réaction aux autres alcaloïdes. Il opère de la façon suivante : Quand à une goutte d'acide sulfurique, on ajoute un mélange intime de morphine et de 6 à 8 fois son poids de sucre, on observe une coloration magnifique.

Wangerin (287), plus tard, refait l'historique complet

(284) Buckingham. *American Journal of Pharm.*, (Philadelphie), t. XLV, p. 149. 1873.

(285) Brunner. *Apoteker Zeitung*, t. X, p. 449. 1875.

(286) Schneider. *Annal. d. Phys. u. Chem.*, t. CXLVII, p. 128, 1872; *Journ. Pharm. et Chimie*, 4e sér., t. XVIII, p. 221, 1873.

(287). Wangerin. *Pharmaceutishe Zeitung*, 4e sér., t. XLVIII, p. 667, 1903.

de cette réaction. Il conseille de mener la réaction de la façon suivante : A 0,002 d'alcaloïde, on ajoute 20 gouttes d'acide sulfurique et 1 goutte d'une solution à 1 0/0 de sucre de canne, puis on chauffe au bain-marie.

Vanilline. — Ellram (288) a observé que la vanilline et autres aldéhydes aromatiques donnaient, par addition d'acide sulfurique, des réactions colorées avec un certain nombre d'alcaloïdes. Son réactif est une solution de 1 gramme de vanilline dans 100 grammes d'acide sulfurique.

(288) Ellram. *Chemiker Zeitung*, t. XIV, p. 171. 1899.

Conclusions

L'étude historique et critique que je viens de faire des réactifs généraux d'alcaloïdes m'a permis de montrer que les nombreuses modifications proposées pour plusieurs d'entre eux sont d'une utilité souvent contestable.

Parmi ces diverses formules, j'ai pu mettre en évidence celles qui, tant au point de vue de la simplicité de leur préparation, qu'au point de vue de leur sensibilité, m'ont paru les plus intéressantes.

En outre, j'ai déterminé les conditions les plus favorables à leur emploi pour la recherche ou la précipitation des alcaloïdes.

L'étude de leur action sur quelques-uns de ces corps m'a permis de donner leurs sensibilités comparées.

En ce qui concerne les réactions particulières de chacun de ces alcaloïdes, j'ai précisé les conditions les plus favorables pour les obtenir avec le maximum de netteté et de sensibilité.

En opérant sur des échantillons de marques différentes, j'ai pu établir que quelques-unes de ces réac-

tions étaient dues à des impuretés ou à des produits de décomposition.

En faisant l'examen des réactions microchimiques, j'ai constaté qu'un certain nombre d'entre elles prenaient plusieurs aspects cristallins nettement différenciés et qu'il était nécessaire de connaître pour l'emploi de ces réactions.

J'ai eu l'occasion de faire quelques microphotographies qui n'avaient pas encore été publiées notamment celles du permanganate et du chloropalladate de cocaïne, du sulfocyanure de platine et de cocaïne, celles de divers aspects du précipité de pilocarpine, etc...

Enfin dans une dernière partie, j'ai réuni un certain nombre de documents bibliographiques qui pourront faciliter de nouvelles recherches.



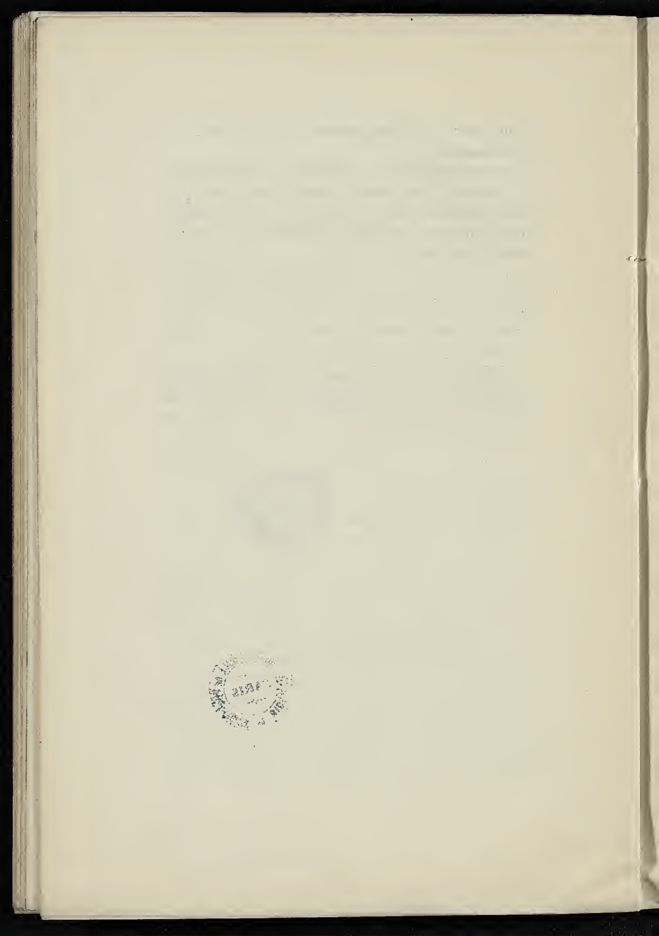


TABLE DES MATIERES

BIBLIOTHÈQUE DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE PARIS

Paris. — Typ. A. DAVY, 52, rue Madame. — *Téléphone 704.19*